

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis

Modul 4 B

Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.08.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	28
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	31
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	32
4.2 Methodik	45
4.2.1 Fragestellung	45
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	48
4.2.3 Informationsbeschaffung	50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	50
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	50
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	51
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	53
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	55
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	55
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	56
4.2.5.2.1 Bewertungsrelevante Patientenpopulation	57
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika	58
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	59
4.2.5.2.4 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte	64
4.2.5.2.5 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik	76
4.2.5.3 Meta-Analysen	77
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	79
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	81
4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen	82
4.2.5.5.2 Methodik der Subgruppenanalysen	84
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	85
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	88
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	88
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	90
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	91
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	94

4.3.1.2.1.1	Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	112
4.3.1.2.1.2	Beschreibung der Studien.....	117
4.3.1.2.1.3	Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.....	125
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	127
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	129
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	129
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	130
4.3.1.3.1.2	Morbidität: OCS-Reduktion – RCT	134
4.3.1.3.1.3	Morbidität: Asthmaexazerbationen – RCT.....	149
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Lungenfunktion – RCT	180
4.3.1.3.1.5	Morbidität: LOAC-Ereignisse – RCT	187
4.3.1.3.1.6	Morbidität: Notfallmedikation – RCT.....	196
4.3.1.3.1.7	Morbidität: Nächtliches Erwachen – RCT	202
4.3.1.3.1.8	Morbidität: Asthmasymptomscore – RCT	208
4.3.1.3.1.9	Morbidität: EQ-5D VAS – RCT.....	228
4.3.1.3.1.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: ACQ-5 – RCT	235
4.3.1.3.1.11	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: AQLQ – RCT.....	248
4.3.1.3.1.12	Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen	274
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	307
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen – DRI12544: ICShigh-Population.....	311
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen – QUEST: ICShigh-Population.....	323
4.3.1.3.2.3	Meta-Analyse auf Subgruppenebene der DRI12544 und QUEST	362
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen – VENTURE: Gesamtpopulation.....	370
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	408
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	435
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	435
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	435
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	437
4.3.2.1.3	Studiendesign und Studienpopulationen	438
4.3.2.1.4	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	468
4.3.2.1.4.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	469
4.3.2.1.4.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	471
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	471
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	471
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	472
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	472
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	472
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	473
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	474
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	474
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	474
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	475
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	475
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	475

4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	475
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	477
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	477
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	479
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	499
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	499
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	499
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	499
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	500
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	500
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	501
4.7	Referenzliste.....	502
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	509
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	513
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	517
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	519
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	534
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	677
Anhang 4-G	: Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte.....	727
Anhang 4-H	: Meta-Analyse auf Subgruppenebene – Forest Plots	743

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab.....	33
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Gesamtpopulation (VENTURE) und ICShigh-Populationen (DRI12544 und QUEST).....	36
Tabelle 4-3: Zusammenfassende Übersicht über den Zusatznutzen von Dupilumab	44
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab.....	49
Tabelle 4-5: Zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab herangezogene Endpunkte, deren Operationalisierung sowie Analyse und Effektschätzer	59
Tabelle 4-6: Übersicht über die Subgruppen für patientenrelevante Endpunkte.	82
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet	89
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-13: Charakterisierung der ICShigh-Populationen der DRI12544- und QUEST-Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation der VENTURE-Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-15: Schematische Darstellung der OCS-Optimierungsphase	123
Tabelle 4-16: Schematische Darstellung der OCS-Reduktion während der Behandlungsphase.....	124
Tabelle 4-17: Übersicht über die relevanten Studien zur Prävalenz von Asthma in Deutschland.....	126
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Mortalität.....	130

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DRI12544, QUEST und VENTURE; Safety-Population).....	132
Tabelle 4-23: Operationalisierung von OCS-Reduktion.....	134
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OCS-Reduktion in Prozent in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die prozentuale Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-26: Sensitivitätsanalysen 1 und 2: Ergebnisse für die prozentuale Reduktion der OCS-Dosis zu Woche 24 bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalyse 3: Ergebnisse für die prozentuale Reduktion der OCS-Dosis zu Woche 24 bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-28: Sensitivitätsanalyse 4 nach Ausschluss der Patienten mit Protokollverletzungen: Ergebnisse für die prozentuale Reduktion der OCS-Dosis zu Woche 24 bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die absolute Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens 50% OCS-Reduktion	142
Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalysen 1 und 2: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens 50% Reduktion der OCS-Dosis zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-33: Sensitivitätsanalysen 1 und 2: Ergebnisse für den Anteil der Patienten, bei denen die OCS-Dosis, bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle, auf < 5 mg/Tag gesenkt werden konnte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle kein OCS mehr benötigen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-36: Operationalisierung der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen.....	149
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151

Tabelle 4-39: Sensitivitätsanalysen der QUEST-Studie: Ergebnisse für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-45: Operationalisierung der Lungenfunktion.....	180
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lungenfunktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	181
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-48: Sensitivitätsanalysen der DRI12544- und QUEST-Studien	185
Tabelle 4-49: Operationalisierung von LOAC-Ereignissen.....	187
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LOAC-Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die jährliche Rate der LOAC-Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC-Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	194
Tabelle 4-54: Operationalisierung der täglichen Verwendung von Notfallmedikation.....	196
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials der täglichen Verwendung von Notfallmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation (Inhalationen) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-57: Operationalisierung von nächtlichem Erwachen	202
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für nächtliches Erwachen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-60: Operationalisierung des Asthmasymptomscores	208
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Asthmasymptomscores in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	220
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	224
Tabelle 4-66: Operationalisierung des EQ-5D VAS.....	228
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials des EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-69: Operationalisierung des ACQ-5.....	235
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACQ-5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Veränderung des ACQ-5 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	242
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-74: Operationalisierung des AQLQ	248
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für AQLQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	249
Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Veränderung des AQLQ Gesamtscore im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Veränderung des AQLQ Symptomcores im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	255
Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	259
Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Veränderung des AQLQ Aktivitätsscores im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	263

Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	267
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	271
Tabelle 4-82: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	274
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	277
Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	278
Tabelle 4-85: Sensitivitätsanalyse: Unerwünschte Ereignisse ohne schwere Asthmaexazerbationen	280
Tabelle 4-86: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	283
Tabelle 4-87: Sensitivitätsanalyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne schwere Asthmaexazerbationen	285
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	288
Tabelle 4-89: Gesamtraten der einzelnen UESI in der Studie DRI12544 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	292
Tabelle 4-90: Gesamtraten der einzelnen UESI in der Studie QUEST mit dem zu bewertenden Arzneimittel	292
Tabelle 4-91: Gesamtraten der einzelnen UESI in der Studie VENTURE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	294
Tabelle 4-92: Ergebnisse der UESI und anderer Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie QUEST	296
Tabelle 4-93: Ergebnisse der UESI und anderer Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie VENTURE	297
Tabelle 4-94: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT in der Studie DRI12544	299
Tabelle 4-95: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT in der Studie QUEST	299
Tabelle 4-96: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT in der Studie VENTURE	301
Tabelle 4-97: Ergebnisse der unerwünschten Ereignissen in <i>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	305
Tabelle 4-98: Übersicht über die analysierten Subgruppen für patientenrelevante Endpunkte.....	308
Tabelle 4-99: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für den primären Endpunkt Veränderung des FEV1 in der ICShigh-Population der DRI12544-Studie	311

Tabelle 4-100: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die Endpunkte zur Morbidität und Sicherheit in der ICShigh-Population der DRI12544-Studie.....	312
Tabelle 4-101: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der DRI12544-Studie: Stetige Endpunkte.....	316
Tabelle 4-102: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der DRI12544-Studie: Raten Endpunkte.....	321
Tabelle 4-103: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der DRI12544-Studie: Binäre Endpunkte	322
Tabelle 4-104: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die koprimären Endpunkte in der ICShigh-Population der QUEST-Studie	323
Tabelle 4-105: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die Endpunkte zur Morbidität und Sicherheit in der ICShigh-Population der QUEST-Studie.....	324
Tabelle 4-106: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der QUEST-Studie: Stetige Endpunkte.....	332
Tabelle 4-107: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der QUEST-Studie: Raten Endpunkte.....	337
Tabelle 4-108: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der QUEST-Studie: Binäre Endpunkte	340
Tabelle 4-109: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der QUEST-Studie: Zeit bis zum Ereignis-Analysen	342
Tabelle 4-110: Detailanalyse der Subgruppe der jugendlichen Patienten (Alter III) in der QUEST-Studie: Stetige Endpunkte.....	352
Tabelle 4-111: Detailanalyse der Subgruppe der jugendlichen Patienten (Alter III) in der QUEST-Studie: Raten Endpunkte.....	355
Tabelle 4-112: Detailanalyse der Subgruppe der jugendlichen Patienten (Alter III) in der QUEST-Studie: Binäre Endpunkte	356
Tabelle 4-113: Detailanalyse der Subgruppe der jugendlichen Patienten (Alter III) in der QUEST-Studie: Zeit bis zum Ereignis-Analysen.....	358
Tabelle 4-114: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Subgruppe EOS I der Studien DRI12544 und QUEST.....	362
Tabelle 4-115: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Subgruppe Geschlecht der Studien DRI12544 und QUEST	363
Tabelle 4-116: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Subgruppe Region der Studien DRI12544 und QUEST	365
Tabelle 4-117: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Subgruppe Asthmaexazerbationen der Studien DRI12544 und QUEST	365
Tabelle 4-118: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Subgruppe Alter bei Asthmaerkrankungen der Studien DRI12544 und QUEST	368
Tabelle 4-119: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die primären Endpunkte in der Gesamtpopulation (VENTURE-Studie).....	370

Tabelle 4-120: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die Endpunkte zur Morbidität und Sicherheit in der Gesamtpopulation (VENTURE-Studie)	371
Tabelle 4-121: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der VENTURE-Studie (Gesamtpopulation): Stetige Endpunkte	377
Tabelle 4-122: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der VENTURE-Studie (Gesamtpopulation): Raten Endpunkte	384
Tabelle 4-123: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der DRI12544-Studie (Gesamtpopulation): Binäre Endpunkte	385
Tabelle 4-124: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der DRI12544-Studie (Gesamtpopulation): Zeit bis zum Ereignis-Analysen	386
Tabelle 4-125: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die primären Endpunkte in der EOShigh-Teilpopulation – Teil 1 (VENTURE-Studie)	389
Tabelle 4-126: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die nicht primären Endpunkte in der EOShigh-Teilpopulation – Teil 2 (VENTURE-Studie)	390
Tabelle 4-127: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der VENTURE-Studie (EOShigh-Teilpopulation): Stetige Endpunkte	395
Tabelle 4-128: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der VENTURE-Studie (EOShigh-Teilpopulation): Binäre Endpunkte	399
Tabelle 4-129: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der VENTURE-Studie (EOShigh-Teilpopulation): Zeit bis zum Ereignis-Analysen	399
Tabelle 4-130: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die primären Endpunkte in der FeNOhigh-Teilpopulation – Teil 1 (VENTURE-Studie)	402
Tabelle 4-131: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die nicht primären Endpunkte in der FeNOhigh-Teilpopulation – Teil 2 (VENTURE-Studie)	403
Tabelle 4-132: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der VENTURE-Studie (FeNOhigh-Teilpopulation): Binäre Endpunkte	407
Tabelle 4-133: Relevante Verfahren im Anwendungsgebiet	436
Tabelle 4-134: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	437
Tabelle 4-135: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	439
Tabelle 4-136: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	458
Tabelle 4-137: Vergleich der in den Nutzendossiers berichteten Patientenpopulationen	462
Tabelle 4-138: Anteil der Patienten, die OCS-Erhaltungstherapie erhielten	463
Tabelle 4-139: Charakterisierung der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	465
Tabelle 4-140: Vergleichbarkeit der Studienpopulationen VENTURE vs. SIRIUS, sowie VENTURE vs. ZONDA	467
Tabelle 4-141: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	468

Tabelle 4-142: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	469
Tabelle 4-143: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	469
Tabelle 4-144: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	470
Tabelle 4-145: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	470
Tabelle 4-146: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	472
Tabelle 4-147: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	472
Tabelle 4-148: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	473
Tabelle 4-149: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	475
Tabelle 4-150: Zusammenfassende Übersicht über den Zusatznutzen von Dupilumab	485
Tabelle 4-151: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab – DRI12544 und QUEST	487
Tabelle 4-152: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab – VENTURE	494
Tabelle 4-153: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	499
Tabelle 4-154: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE.....	510
Tabelle 4-155: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE	511
Tabelle 4-156: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane.....	512
Tabelle 4-157: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	514
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DRI12544	534
Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST (EFC13579). ...	548
Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VENTURE (EFC13691).	566
Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SIROCCO.....	583
Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CALIMA	599
Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C38072/3082.	615
Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C38072/3083	628
Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115588 (MENZA)	641
Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZONDA	652
Tabelle 4-167 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115575 (SIRIUS).	665
Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DRI12544	678
Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBERTY ASTHMA QUEST (EFC13579)	692
Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VENTURE (EFC13691)	706

Tabelle 4-171 (Anhang): Rücklaufquoten der Notfallmedikation in der Studie DRI12544..	727
Tabelle 4-172 (Anhang): Rücklaufquoten des nächtlichen Erwachens in der Studie DRI12544.....	727
Tabelle 4-173 (Anhang): Rücklaufquoten des morgendlichen Asthmasymptomscores in der Studie DRI12544.....	728
Tabelle 4-174 (Anhang): Rücklaufquoten des abendlichen Asthmasymptomscores in der Studie DRI12544.....	728
Tabelle 4-175 (Anhang): Rücklaufquoten der EQ-5D VAS in der Studie DRI12544.....	729
Tabelle 4-176 (Anhang): Rücklaufquoten des ACQ-5 in der Studie DRI12544.....	729
Tabelle 4-177 (Anhang): Rücklaufquoten des AQLQ in der Studie DRI12544.....	730
Tabelle 4-178 (Anhang): Rücklaufquoten der Notfallmedikation in der Studie QUEST.....	730
Tabelle 4-179 (Anhang): Rücklaufquoten des nächtlichen Erwachens in der Studie QUEST.....	731
Tabelle 4-180 (Anhang): Rücklaufquoten des morgendlichen Asthmasymptomscores in der Studie QUEST.....	732
Tabelle 4-181 (Anhang): Rücklaufquoten des abendlichen Asthmasymptomscores in der Studie QUEST.....	733
Tabelle 4-182 (Anhang): Rücklaufquoten des EQ-5D VAS in der Studie QUEST.....	734
Tabelle 4-183 (Anhang): Rücklaufquoten des ACQ-5 in der Studie QUEST.....	734
Tabelle 4-184 (Anhang): Rücklaufquoten des AQLQ in der Studie QUEST.....	735
Tabelle 4-185 (Anhang): Rücklaufquoten der Notfallmedikation in der Studie VENTURE.....	736
Tabelle 4-186 (Anhang): Rücklaufquoten des nächtlichen Erwachens in der Studie VENTURE.....	737
Tabelle 4-187 (Anhang): Rücklaufquoten des morgendlichen Asthmasymptomscores in der Studie VENTURE.....	738
Tabelle 4-188 (Anhang): Rücklaufquoten des abendlichen Asthmasymptomscore in der Studie VENTURE.....	739
Tabelle 4-189 (Anhang): Rücklaufquoten des EQ-5D VAS in der Studie VENTURE.....	740
Tabelle 4-190 (Anhang): Rücklaufquoten des ACQ-5 in der Studie VENTURE.....	740
Tabelle 4-191 (Anhang): Rücklaufquoten des AQLQ in der Studie VENTURE.....	742

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für jährliche Rate schwerer Exazerbationen in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo ...	154
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern, in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	158
Abbildung 4-4: DRI12544-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.....	162
Abbildung 4-5: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.	162
Abbildung 4-6: VENTURE-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der Gesamtpopulation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.	163
Abbildung 4-7: VENTURE-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der EOShigh-Teilpopulation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.	163
Abbildung 4-8: VENTURE-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der FeNOhigh-Teilpopulation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.....	164
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	164
Abbildung 4-10: DRI12544-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.	168
Abbildung 4-11: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.	168
Abbildung 4-12: VENTURE-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in der Gesamtpopulation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.	169
Abbildung 4-13: VENTURE-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in der EOShigh-Teilpopulation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.....	169
Abbildung 4-14: VENTURE-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in der FeNOhigh-Teilpopulation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.....	170
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	171

Abbildung 4-16: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio).....	174
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risk Ratio).....	174
Abbildung 4-18: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz).....	174
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)	178
Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risk Ratio).....	178
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz).....	179
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für die absolute Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)	186
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für die absolute Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	186
Abbildung 4-24: DRI12544-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis in der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.	192
Abbildung 4-25: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis in der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.	192
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für die Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation (Inhalationen) im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	201
Abbildung 4-27: Meta-Analyse für die Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation (Inhalationen) im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	201
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für die Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population); Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz).....	207
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für die Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline in	

den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population); Dupilumab versus Placebo (Hedges' g).....	207
Abbildung 4-30: Meta-Analyse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores im Vergleich zur Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)	215
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores im Vergleich zur Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	215
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für die Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores im Vergleich zur Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)	219
Abbildung 4-33: Meta-Analyse für die Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores im Vergleich zur Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	219
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)	222
Abbildung 4-35: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Reversed Risk Ratio).....	222
Abbildung 4-36: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz).....	223
Abbildung 4-37: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)	226
Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Reversed Risk Ratio).....	226
Abbildung 4-39: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz).....	227
Abbildung 4-40: Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)	234
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	234
Abbildung 4-42: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 im Vergleich zur Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)	241

Abbildung 4-43: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 im Vergleich zur Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} -Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	241
Abbildung 4-44: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} -Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)	243
Abbildung 4-45: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} -Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Reversed Risk Ratio)	244
Abbildung 4-46: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} -Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz)	244
Abbildung 4-47: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} -Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)	246
Abbildung 4-48: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} -Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Reversed Risk Ratio)	247
Abbildung 4-49: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} -Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz)	247
Abbildung 4-50: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ Gesamtscores im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} -Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)	254
Abbildung 4-51: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ Gesamtscores im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} -Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	254
Abbildung 4-52: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ-Symptome im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} -Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)	258
Abbildung 4-53: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ-Symptome im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} -Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	258
Abbildung 4-54: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} -Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)	262
Abbildung 4-55: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} -Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	262
Abbildung 4-56: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ – Einschränkung der Aktivität im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} -Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)	265

Abbildung 4-57: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ – Einschränkung der Aktivität im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	266
Abbildung 4-58: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz).....	270
Abbildung 4-59: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g).....	270
Abbildung 4-60: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)	272
Abbildung 4-61: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Reversed Risk Ratio)	273
Abbildung 4-62: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz)	273
Abbildung 4-63: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)	281
Abbildung 4-64: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Reversed Risk Ratio).....	281
Abbildung 4-65: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz)	282
Abbildung 4-66: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)	286
Abbildung 4-67: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risk Ratio).....	286
Abbildung 4-68: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz).....	287
Abbildung 4-69: Meta-Analyse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)	290
Abbildung 4-70: Meta-Analyse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Reversed Risk Ratio)	290

Abbildung 4-71: Meta-Analyse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz)	291
Abbildung 4-72: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1 Exazerbation vs. > 1 Exazerbation) – 24 Wochen	344
Abbildung 4-73: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (< 25 ppb) – 24 Wochen.....	344
Abbildung 4-74: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO ($\geq 25 - 50$ ppb) – 24 Wochen.....	345
Abbildung 4-75: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 50 ppb) – 24 Wochen.....	345
Abbildung 4-76: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (< 25 ppb) – 24 Wochen.....	346
Abbildung 4-77: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO ($\geq 25 - 50$ ppb) – 24 Wochen.....	346
Abbildung 4-78: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 50 ppb) – 24 Wochen.....	347
Abbildung 4-79: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1 Exazerbation vs. > 1 Exazerbation) – 52 Wochen	347
Abbildung 4-80: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (< 25 ppb) – 52 Wochen.....	348
Abbildung 4-81: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO ($\geq 25 - 50$ ppb) – 52 Wochen.....	348
Abbildung 4-82: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 50 ppb) – 52 Wochen.....	349
Abbildung 4-83: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (< 25 ppb) – 52 Wochen.....	349
Abbildung 4-84: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO ($\geq 25 - 50$ ppb) – 52 Wochen.....	350

Abbildung 4-85: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 50 ppb) – 52 Wochen.....	350
Abbildung 4-86: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe Alter III: jugendliche Patienten < 18 Jahren – 24 Wochen.....	359
Abbildung 4-87: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe Alter III: jugendliche Patienten < 18 Jahren – 52 Wochen.....	359
Abbildung 4-88: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe Alter III: jugendliche Patienten < 18 Jahren – 24 Wochen.....	360
Abbildung 4-89: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe Alter III: jugendliche Patienten < 18 Jahren – 52 Wochen.....	361
Abbildung 4-90: VENTURE-Studie (Gesamtpopulation). Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (< 25 ppb)	387
Abbildung 4-91: VENTURE-Studie (Gesamtpopulation). Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 25 ppb - < 50 ppb).....	387
Abbildung 4-92: VENTURE-Studie (Gesamtpopulation). Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 50 ppb).....	388
Abbildung 4-93: VENTURE-Studie (Gesamtpopulation). Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe Atopische Erkrankung (Ja vs. Nein)	388
Abbildung 4-94: VENTURE-Studie (EOShigh-Teilpopulation). Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (< 25 ppb)	400
Abbildung 4-95: VENTURE-Studie (EOShigh-Teilpopulation). Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 25 ppb - < 50 ppb)	400
Abbildung 4-96: VENTURE-Studie (EOShigh-Teilpopulation). Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 50 ppb)	401
Abbildung 4-97: Flow-Chart für den Patientenfluss der Gesamtpopulation der Studie DRI12544.....	546
Abbildung 4-98: : Flow-Chart für den Patientenfluss der ICShigh-Population der Studie DRI12544.....	547
Abbildung 4-99: Flow-Chart für den Patientenfluss der Gesamtpopulation der Studie QUEST.....	564
Abbildung 4-100: Flow-Chart für den Patientenfluss der ICShigh-Population der Studie QUEST.....	565
Abbildung 4-101: Flow-Chart für den Patientenfluss der Gesamtpopulation der Studie VENTURE.....	580

Abbildung 4-102: Flow-Chart für den Patientenfluss der EOShigh-Teilpopulation der Studie VENTURE.....	581
Abbildung 4-103: Flow-Chart für den Patientenfluss der FeNOhigh-Teilpopulation der Studie VENTURE.....	582
Abbildung 4-104: : Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie SIROCCO.....	598
Abbildung 4-105: : Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie CALIMA.....	614
Abbildung 4-106: : Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie C38072/3082.....	627
Abbildung 4-107: : Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie C38072/3083.....	640
Abbildung 4-108: : Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie MEA115588 (MENZA).....	651
Abbildung 4-109: : Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie ZONDA.....	664
Abbildung 4-110: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie MEA115575 (SIRIUS).....	676
Abbildung 4-111: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe EOS I (< 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD).....	743
Abbildung 4-112: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe EOS I (\geq 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD).....	743
Abbildung 4-113: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe EOS I (< 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g).....	744
Abbildung 4-114: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe EOS I (\geq 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g).....	744
Abbildung 4-115: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe EOS I (< 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD).....	745
Abbildung 4-116: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe EOS I (\geq 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD).....	745
Abbildung 4-117: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe EOS I (< 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g).....	746
Abbildung 4-118: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe EOS I (\geq 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g).....	746
Abbildung 4-119: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe EOS I (< 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD).....	747
Abbildung 4-120: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe EOS I (\geq 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD).....	747

Abbildung 4-121: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe EOS I (< 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g).....	748
Abbildung 4-122: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe EOS 1 (\geq 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g).....	748
Abbildung 4-123: Meta-Analyse für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	749
Abbildung 4-124: Meta-Analyse für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	749
Abbildung 4-125: Meta-Analyse für die jährliche Rate der LOAC-Ereignisse für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	750
Abbildung 4-126: Meta-Analyse für die jährliche Rate der LOAC-Ereignisse für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	750
Abbildung 4-127: Meta-Analyse für die Veränderung des nächtlichen Erwachens für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	751
Abbildung 4-128: Meta-Analyse für die Veränderung des nächtlichen Erwachens für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	751
Abbildung 4-129: Meta-Analyse für die Veränderung des nächtlichen Erwachens für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	752
Abbildung 4-130: Meta-Analyse für die Veränderung des nächtlichen Erwachens für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	752
Abbildung 4-131: Meta-Analyse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	753
Abbildung 4-132: Meta-Analyse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	753
Abbildung 4-133: Meta-Analyse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	754

Abbildung 4-134: Meta-Analyse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g).....	754
Abbildung 4-135: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD).....	755
Abbildung 4-136: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD).....	755
Abbildung 4-137: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g).....	756
Abbildung 4-138: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g).....	756
Abbildung 4-139: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	757
Abbildung 4-140: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	757
Abbildung 4-141: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	757
Abbildung 4-142: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	758
Abbildung 4-143: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	758
Abbildung 4-144: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	759
Abbildung 4-145: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	759
Abbildung 4-146: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	760
Abbildung 4-147: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD).....	760

Abbildung 4-148: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD).....	760
Abbildung 4-149: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g).....	761
Abbildung 4-150: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g).....	761
Abbildung 4-151: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Einschränkung der Aktivität für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD).....	762
Abbildung 4-152: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Einschränkung der Aktivität für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD).....	762
Abbildung 4-153: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Einschränkung der Aktivität für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g).....	763
Abbildung 4-154: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Einschränkung der Aktivität für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	763
Abbildung 4-155: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe Region I (Asien) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	764
Abbildung 4-156: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe Region I (Lateinamerika) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	764
Abbildung 4-157: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe Region I (Osteuropa) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	765
Abbildung 4-158: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe Region I (Westliche Länder) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo.....	765
Abbildung 4-159: Meta-Analyse für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	766
Abbildung 4-160: Meta-Analyse für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	766
Abbildung 4-161: Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	767

Abbildung 4-162: Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	767
Abbildung 4-163: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo....	768
Abbildung 4-164: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo....	768
Abbildung 4-165: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	769
Abbildung 4-166: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	769
Abbildung 4-167: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	770
Abbildung 4-168: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	770
Abbildung 4-169: Meta-Analyse für die Veränderung der Notfallmedikation für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	771
Abbildung 4-170: Meta-Analyse für die Veränderung der Notfallmedikation für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	771
Abbildung 4-171: Meta-Analyse für die Veränderung der Notfallmedikation für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	772
Abbildung 4-172: Meta-Analyse für die Veränderung der Notfallmedikation für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	772
Abbildung 4-173: Meta-Analyse für die Veränderung des nächtlichen Erwachens für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	773
Abbildung 4-174: Meta-Analyse für die Veränderung des nächtlichen Erwachens für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	773
Abbildung 4-175: Meta-Analyse für die Veränderung des nächtlichen Erwachens für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	774

Abbildung 4-176: Meta-Analyse für die Veränderung des nächtlichen Erwachens für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	774
Abbildung 4-177: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um ≥ 0.35 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	775
Abbildung 4-178: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um ≥ 0.35 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo	775
Abbildung 4-179: Meta-Analyse für die Veränderung des EQ-5D VAS für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	776
Abbildung 4-180: Meta-Analyse für die Veränderung des EQ-5D VAS für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	776
Abbildung 4-181: Meta-Analyse für die Veränderung des EQ-5D VAS für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	777
Abbildung 4-182: Meta-Analyse für die Veränderung des EQ-5D VAS für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	777
Abbildung 4-183: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	778
Abbildung 4-184: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	778
Abbildung 4-185: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	779
Abbildung 4-186: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	779
Abbildung 4-187: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo....	780
Abbildung 4-188: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo....	780

Abbildung 4-189: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	781
Abbildung 4-190: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	781
Abbildung 4-191: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	782
Abbildung 4-192: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	782
Abbildung 4-193: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	783
Abbildung 4-194: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	783
Abbildung 4-195: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	784
Abbildung 4-196: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	784
Abbildung 4-197: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD).....	785
Abbildung 4-198: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD).....	785
Abbildung 4-199: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g).....	786
Abbildung 4-200: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g).....	786
Abbildung 4-201: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Alter bei Asthmaerkrankung (< 18) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	787
Abbildung 4-202: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Alter bei Asthmaerkrankung (18 - 40) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	787

Abbildung 4-203: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Alter bei Asthmaerkrankung (> 40) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)	788
Abbildung 4-204: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Alter bei Asthmaerkrankung (< 18) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	788
Abbildung 4-205: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Alter bei Asthmaerkrankung (18 - 40) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	789
Abbildung 4-206: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Alter bei Asthmaerkrankung (> 40) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS _{high} Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)	789

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis
ACQ-5	Asthma Control Questionnaire 5-question Version
ADA	Antikörper gegen das Arzneimittel (<i>Anti-Drug Antibody</i>)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>)
AQLQ	Asthma-Lebensqualitätsfragebogen (<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>)
ATS	American Thoracic Society
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPK	Kreatinphosphokinase (<i>creatin phosphokinase</i>)
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life Group Five Dimensions
EU	Europäische Union
FeNO	fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid
FEV1	Einsekundenkapazität (<i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GINA	Leitfaden zum Management und zur Prävention von Asthma (<i>Global Initiative for Asthma</i>)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (<i>Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life
ICH	International Council for Harmonisation
ICS	inhalatives Kortikosteroid (<i>Inhaled Corticosteroid</i>)
IDMC	Independent Data Monitoring Committee

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ig	Immunglobulin
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IL-13R α	IL-13-Rezeptor α
IL-4R α	IL-4-Rezeptor α
ILC	lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems (<i>Innate Lymphoid Cells</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IU	internationale Einheit (<i>International Unit</i>)
IVRS	Interactive Voice Response system
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LABA	langwirksame Beta ₂ -Sympathomimetika (<i>Long-Acting β2-Agonist</i>)
LAMA	langwirksame Anticholinergika (<i>Long Acting Muscarinic Antagonist</i>)
LOAC	Verlust der Asthmakontrolle (<i>Loss-Of-Asthma-Control</i>)
LOCF	Last Observation Carried Forward
LTRA	Leukotrienrezeptor Antagonist (<i>Leukotriene Receptor Antagonist</i>)
MCID	Minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal Clinically Important Difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (<i>Major Histocompatibility Complex</i>)
MMRM	Mixed effect Model with Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NB	nicht berichtet
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	orale (systemische) Kortikosteroide (<i>Oral Corticosteroid</i>)
OLE	Open Label Extension
OR	Odds Ratio
PEF	expiratorischer Spitzenfluss (<i>Peak Expiratory Flow</i>)

PMM-MI	Predictive Mean Matching - Multiple Imputation
PRO	patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient Reported Outcome</i>)
PT	Preferred Term
Q2W	Einmal alle zwei Wochen
Q4W	Einmal alle vier Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Risk Ratio
RRR	Reversed Risk Ratio
SABA	kurzwirksame Beta ₂ -Sympathomimetika
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schweres unerwünschtes Ereignis
TCR	T-Zell Rezeptor (<i>T cell receptor</i>)
Th0-Zellen	Typ-0-T-Helferzellen
Th2-Zellen	Typ-2-T-Helferzellen
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ULN	oberer Normalwert (<i>upper limit of normal</i>)
VAS	Visuelle Analogskala
VCD	Funktionsstörung der Stimmbänder (<i>Vocal Chord Dysfunction</i>)
WHO	World Health Organization
WOCF	Worst Observation Carried Forward
Zi	Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland
ZN	Zusatznutzen
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
β-hCG	Humanes Choriongonadotropin (<i>beta-human chorionic gonadotropin</i>)

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 4.2)
- 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.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab bei der Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO (fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid), das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Insbesondere wird untersucht, ob und inwieweit dieser Zusatznutzen auch bei Patienten besteht, die trotz der Dauertherapie mit oralen Kortikosteroiden weiterhin unkontrolliertes Asthma aufweisen und daher einen besonders hohen therapeutischen Bedarf haben.

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist eine patientenindividuelle Therapieeskalation (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.1):

- für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren:
 - hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder
 - hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind
- für erwachsene Patienten:
 - hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder
 - hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder
 - hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind.

Hinweis: Weiterhin stellen orale Kortikosteroide (OCS) eine letzte Therapiealternative bei schwerem, unkontrolliertem Asthma dar. Die kurzzeitige Behandlung akuter Exazerbationen oder sogar die dauerhafte Behandlung ist dabei zusätzlich zu den o.g. Optionen möglich. Die Einnahme von hohen Dosierungen von Kortikosteroiden ist jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Daher sollten OCS in der jeweils niedrigst-möglichen Dosis verabreicht, sowie möglichst kurzzeitig und unterhalb der Cushing-Schwelle eingesetzt werden.

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen. Die einzelnen Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.1 aufgeführt.

Datenquellen

Zur Identifizierung aller verfügbarer RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab erfolgte eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu wurden firmeninterne Datenbanken herangezogen sowie systematische Recherchen in den der Dossievorlage vorgesehenen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Es wurden 3 als relevant identifiziert und in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Als Datenquellen wurden jeweils der Studienbericht sowie dazugehörige Zusatzauswertungen zu weiteren Endpunkten und Subgruppenanalysen herangezogen. Die vollständigen Studienberichte sind in Modul 5 abgelegt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht über die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Studien befindet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Intervention	Behandlung mit Dupilumab: 400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 200 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion oder 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion bei Patienten mit schwerem Asthma, die auf orale Kortikosteroide eingestellt sind oder bei Patienten mit schwerem Asthma und komorbider	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.

	mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD).	
Komparator	Patientenindividuelle Therapieeskalation (vgl. 4.2.1)	Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT.
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientypen	RCT	Die Studie ist keine RCT.
Behandlungsdauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen
Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Kongressabstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata; Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

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

Die vorliegenden RCTs DRI12544, QUEST und VENTURE sind gemäß dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement dargestellt (Anhang 4-E). Das Verzerrungspotenzial ist sowohl auf Studienebene, als auch endpunktspezifisch gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wird verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E dokumentiert. Für die DRI12544- und QUEST-Studie sind Patienten berücksichtigt, die eine Dupilumab Dosis gemäß Fachinformation, sowie eine Therapie mit hochdosierten ICS und einem weiteren Medikament zur Erhaltungstherapie erhielten (ICS-high-Population). Um Unterschiede in den Auswertungszeitpunkten zwischen den beiden Studien zu berücksichtigen, sind für die Studie QUEST sowohl Ergebnisse zu Woche 24, als auch zu Woche 52 berichtet. Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten sind zunächst separat für jede Einzelstudie dargestellt und anschließend in einer Meta-Analyse für den gemeinsamen Auswertungszeitpunkt nach 24 Wochen zusammengefasst. Die Heterogenität der Effektschätzer ist anhand statistischer Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und des

Heterogenitätsmaßes I^2 untersucht. Aufgrund der geringen Zahl an Studien ist für die Meta-Analyse stets ein Modell mit festen Effekten verwendet worden. Um Patientenpopulationen zu identifizieren, die möglicherweise besonders von einer Behandlung mit Dupilumab profitieren, wurden Subgruppenanalysen für die Einzelstudien durchgeführt, dazu zählt auch die jugendliche Population der QUEST-Studie.

Für die VENTURE-Studie sind zusätzlich zur Gesamtpopulation außerdem die EOShigh-Teilpopulation, also Patienten mit einem Eosinophilenwert von ≥ 150 Zellen/ μ l Blut, sowie die FeNOhigh-Teilpopulation, also Patienten mit einem FeNO-Wert von ≥ 25 ppb, dargestellt.

Die Durchführung eines indirekten Vergleichs wurde geprüft, die methodischen Ansprüche zur Durchführung eines indirekten Vergleichs konnten jedoch durch keine der identifizierten Studien umgesetzt werden (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.3).

Die Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab sind in Abschnitt 4.3.1 in den entsprechenden Unterabschnitten für jeden patientenrelevanten Endpunkt tabellarisch dargestellt und zusammenfassend beschrieben. Abschließend wird eine Zusammenfassung und Bewertung der vorliegenden Ergebnisse unter Berücksichtigung der Validität der herangezogenen Endpunkte, der Studienqualität sowie der Evidenzstufe vorgenommen. Anhand dessen ist der medizinische Zusatznutzen sowie dessen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit bestimmt und beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Gesamtpopulation (VENTURE) und ICShigh-Populationen (DRI12544 und QUEST)

Endpunkt	VENTURE Gesamtpopulation	DRI12544 ICShigh-Population	QUEST ICShigh-Population	Meta-Analyse (DRI12544/QUEST)	Ableitung des Ausmaßes ^a
	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert			Effektschätzer [95%-KI], p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p- Wert	
Mortalität - Todesfälle					
Anzahl der berichteten Todesfälle	keine Todesfälle	keine Todesfälle	RR: 24 Wochen: 0,00 [NB; NB]; NB 52 Wochen: 0,53 [0,03; 8,44]; 0,6541	-	
Morbidität – OCS-Reduktion					
Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle	Hedges' g: 0,628 [0,349; 0,906]	-	-	-	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Absolute Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle	Hedges' g: 0,525 [0,246; 0,803]	-	-	-	
Anteil der Patienten mit mindestens 50% OCS- Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle	RRR: 0,68 [0,56; 0,84]; 0,0003	-	-	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	VENTURE Gesamtpopulation	DRI12544 ICShigh-Population	QUEST ICShigh-Population	Meta-Analyse (DRI12544/QUEST)	Ableitung des Ausmaßes ^a
	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert			Effektschätzer [95%-KI], p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p- Wert	
Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle	RRR: 0,57; [0,43; 0,75]; < 0,0001	-	-	-	
Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle	RRR: 0,62; [0,45; 0,87]; 0,0050	-	-	-	
Anteil der Patienten die kein OCS mehr benötigen bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle (Reduktion um 100%)	RRR: 0,62; [0,44; 0,86]; 0,0049	-	-	-	
Morbidität – Asthma-Exazerbationen					
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen	Rate Ratio: 0,407 [0,263; 0,630]; < 0,0001	Rate Ratio: 0,273 [0,123; 0,605]; 0,0014	Rate Ratio: 24 Wochen: 0,522 [0,361; 0,756]; 0,0006 52 Wochen: 0,543 [0,404; 0,729]; <0,0001	Rate Ratio: 0,4654 [0,3328; 0,6507]; < 0,0001 I ² = 52,2%; p = 0,1479	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	VENTURE Gesamtpopulation	DRI12544 ICShigh-Population	QUEST ICShigh-Population	Meta-Analyse (DRI12544/QUEST)	Ableitung des Ausmaßes ^a
	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert			Effektschätzer [95%-KI], p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p- Wert	
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern	Rate Ratio: 0,577 [0,161; 2,071]; 0,3972	Rate Ratio: 0,959 [0,199; 4,629]; 0,9584	Rate Ratio: 24 Wochen: 0,434 [0,146; 1,291]; 0,1334 52 Wochen: 0,680 [0,377; 1,226]; 0,1995	Rate Ratio: 0,5612 [0,2291; 1,3747]; 0,2063 I ² = 0,0%; p = 0,4168	
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation	HR: 0,370 [0,225; 0,610]; < 0,0001	HR: 0,243 [0,11; 0,537]; <0,0001	HR: 24 Wochen: 0,609 [0,422; 0,881]; 0,0084 52 Wochen: 0,624 [0,463; 0,839]; 0,0018	- ^b	
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert	HR: 0,606 [0,179; 2,048]; 0,4202	HR: 0,569 [0,124; 2,621]; 0,6758	HR: 24 Wochen: 0,383 [0,131; 1,122]; 0,0803 52 Wochen: 0,521 [0,233; 1,166]; 0,1128	HR: 0,4367 [0,1815; 1,0508]; 0,0644 I ² = 0,0%; p = 0,6775	
Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	RR: 0,45 [0,30; 0,68]; 0,0001	RR: 0,29 [0,14; 0,59]; 0,0007	RR: 24 Wochen: 0,65 [0,48; 0,90]; 0,0085 52 Wochen:	- ^b	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	VENTURE Gesamtpopulation	DRI12544 ICShigh-Population	QUEST ICShigh-Population	Meta-Analyse (DRI12544/QUEST)	Ableitung des Ausmaßes ^a
	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert			Effektschätzer [95%-KI], p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p- Wert	
			0,72 [0,58; 0,90]; 0,0033		
Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert	RR: 0,52 [0,16; 1,67]; 0,2722	RR: 0,79 [0,18; 3,41]; 0,7535	RR: 24 Wochen: 0,40 [0,14; 1,15]; 0,0887 52 Wochen: 0,59 [0,27; 1,26]; 0,1719	RR: 0,5038 [0,2140; 1,1859]; 0,1165 I ² = 0,0%; p = 0,4609	
Morbidität – Lungenfunktion					
Absolute Veränderung des Prä- Bronchodilatator FEV1-Wertes	Hedges' g: 0,488 [0,210; 0,767] Mittelwertdifferenz: 0,22 [0,09; 0,34]; 0,0007	Hedges' g: 0,605 [0,265; 0,945] Mittelwertdifferenz: 0,21 [0,09; 0,32]; 0,0005	Hedges' g: 24 Wochen: 0,427 [0,239; 0,614] 52 Wochen: 0,471 [0,282; 0,660] Mittelwertdifferenz: 24 Wochen: 0,17 [0,10; 0,25]; <0,0001 52 Wochen: 0,19 [0,11; 0,27]; <0,0001	Hedges' g: 0,4685 [0,3043; 0,6327]; < 0,0001 I ² = 0,0%; p = 0,3689 Mittelwertdifferenz: 0,1819 [0,1191; 0,2448] < 0,0001 I ² = 0,0%; p = 0,5680	Beleg für einen geringen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	VENTURE Gesamtpopulation	DRI12544 ICShigh-Population	QUEST ICShigh-Population	Meta-Analyse (DRI12544/QUEST)	Ableitung des Ausmaßes ^a
	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert			Effektschätzer [95%-KI], p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p- Wert	
Morbidität – LOAC Ereignisse					
Jährliche Rate des Verlusts der Asthmakontrolle	-	Rate Ratio: 0,275 [0,139; 0,545]; 0,0002	Rate Ratio: 24 Wochen: 0,702 [0,551; 0,895]; 0,0043 52 Wochen: 0,684 [0,542; 0,862]; 0,0014		Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis	-	HR: 0,242 [0,119; 0,492]; <0,0001	HR: 24 Wochen: 0,778 [0,604; 1,001]; 0,0511 52 Wochen: 0,743 [0,594; 0,93]; 0,0096		
Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC Ereignis	-	RR: 0,30 [0,16; 0,56]; 0,0002	RR: 24 Wochen: 0,87 [0,73; 1,03]; 0,1077 52 Wochen: 0,86 [0,76; 0,97]; 0,0164		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	VENTURE Gesamtpopulation	DRI12544 ICShigh-Population	QUEST ICShigh-Population	Meta-Analyse (DRI12544/QUEST)	Ableitung des Ausmaßes ^a
	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert			Effektschätzer [95%-KI], p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p- Wert	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – ACQ-5					
Veränderung des ACQ-5 im Vergleich zur Baseline	Hedges' g: -0,448 [-0,727; -0,169]	Hedges' g: -0,515 [-0,859; -0,171]	Hedges' g: 24 Wochen: -0,293 [-0,482; -0,104] 52 Wochen: -0,333 [-0,524; -0,143]	Hedges' g: -0,3445 [-0,5101; - 0,1788]; <0,0001 I ² = 18,6%; p = 0,2676	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 im ACQ-5	RRR: 0,85 [0,66; 1,10]; 0,2111	RRR: 0,73 [0,56; 0,93]; 0,0132	RRR: 24 Wochen: 0,93 [0,83; 1,05]; 0,2348 52 Wochen: 1,00 [0,89; 1,11]; 0,9327	RRR: 0,8910 [0,8009; 0,9913]; 0,0340 I ² = 65,3%; p = 0,0896	
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤ 0,75)	RRR: 0,46 [0,27; 0,78]; 0,0042	RRR: 0,64 [0,34; 1,18]; 0,1496	RRR: 24 Wochen: 0,63 [0,45; 0,89]; 0,0085 52 Wochen: 0,60 [0,42; 0,86]; 0,0056	RRR: 0,6323 [0,4689; 0,8527]; 0,0027 I ² = 0,0%; p = 0,9653	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	VENTURE Gesamtpopulation	DRI12544 ICShigh-Population	QUEST ICShigh-Population	Meta-Analyse (DRI12544/QUEST)	Ableitung des Ausmaßes ^a
	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert			Effektschätzer [95%-KI], p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p- Wert	
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse (UE)	RR: 0,96 [0,78; 1,18]; 0,7241	RR: 1,13 [0,96; 1,32]; 0,1412	RR: 24 Wochen: 1,08 [0,95; 1,23]; 0,2275 52 Wochen: 1,01 [0,93; 1,09]; 0,8702	RR: 1,0996 [0,9946; 1,2156]; 0,0636 I ² = 0,0%; p = 0,6653	kein größerer oder geringerer Nutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	RR: 1,56 [0,58; 4,22]; 0,3832	RR: 1,32 [0,37; 4,72]; 0,6709	RR: 24 Wochen: 0,64 [0,28; 1,45]; 0,2812 52 Wochen: 0,84 [0,47; 1,50]; 0,5650	RR: 0,7920 [0,3970; 1,5802]; 0,5082 I ² = 0,0%; p = 0,3492	
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,26 [0,03; 2,28]; 0,2243	RR: 0,53 [0,10; 2,79]; 0,4519	RR: 24 Wochen: 0,62 [0,21; 1,82]; 0,3832 52 Wochen: 0,48 [0,20; 1,15]; 0,1009	RR: 0,5919 [0,2392; 1,4642]; 0,2564 I ² = 0,0%; p = 0,8769	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)	RR: 0,87 [0,27; 2,75]; 0,8068	RR: 2,11 [0,20; 22,77]; 0,5386	RR: 52 Wochen: 1,28 [0,62; 2,60]; 0,5040	NB	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	VENTURE Gesamtpopulation	DRI12544 ICShigh-Population	QUEST ICShigh-Population	Meta-Analyse (DRI12544/QUEST)	Ableitung des Ausmaßes^a
	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert			Effektschätzer [95%-KI], p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I², Heterogenitäts p- Wert	
<p>HR: Hazard Ratio, RR: Risk Ratio; RRR: Reversed Risk Ratio</p> <p>a: Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei binären Endpunkten und die Einschätzung der Aussagesicherheit erfolgen auf Basis der Schwellenwerte nach IQWiG Methodenpapier 5.0. Die Ableitung des Ausmaßes des Effektes bei stetigen Endpunkten erfolgt auf Basis von Cohen, J. (1977).</p> <p>b: Die Meta-Analyse liefert heterogene Ergebnisse und wird daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen</p>					

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Insgesamt zeigt sich eine deutliche Überlegenheit von Dupilumab gegenüber der zVT. In den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität sind deutliche Effekte sichtbar, die einen Vorteil der Dupilumab Behandlung gegenüber der Behandlung mit der zVT zeigen. Tabelle 4-3 enthält die Zusammenfassung über die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte in denen ein klinisch relevanter Behandlungseffekt identifiziert werden konnte.

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Übersicht über den Zusatznutzen von Dupilumab

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität	
OCS-Reduktion	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Asthmaexazerbationen	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Lungenfunktion	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
LOAC-Ereignisse	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
ACQ-5	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sicherheit	
alle Sicherheitsendpunkte	Kein größerer oder geringerer Nutzen

In der Gesamtabwägung ergibt sich somit für Dupilumab ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

Dupilumab ist eine überaus wichtige neue Therapieoption für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Insbesondere Patienten, die bereits eine dauerhafte OCS-Therapie erhalten und somit am Ende der Therapieeskalation stehen, profitieren in besonderem Maße von der Behandlung mit Dupilumab.

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. h. 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.

Asthma ist eine chronische, systemisch immunvermittelte Erkrankung der Atemwege, der eine dauerhafte Entzündung der Atemwege zugrunde liegt und die mit Luftnot, Brustenge, Giemen und/oder Husten sowie mit einer bronchialen Hyperreagibilität einhergeht [1]. Dabei kommt es zur verstärkten Infiltration von Zellen in die entzündeten Gewebe, vermehrter Sputumproduktion und Hypertrophie der bronchialen glatten Muskulatur [2, 3].

Asthma gilt als eine heterogene Erkrankung, der viele verschiedene pathobiologische Mechanismen zugrunde liegen können. So spielen komplexe, inflammatorische Signale zwischen dem Lungenepithel, den lungenansässigen sowie den lungeninfiltrierenden Immunzellen und deren Signalmolekülen, wie Zytokinen und Chemokinen, neben der genetischen Prädisposition und äußerer Einflussfaktoren eine entscheidende Rolle [4].

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab bei der Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert), Lebensqualität und Sicherheit. Basis der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Population

Die gemäß Fachinformation zugelassene Patientenpopulation umfasst Patienten ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Dupilumab. Dupilumab wird eingesetzt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Patienten, die bereits eine Therapie mit hochdosierten ICS und mindestens einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel erhalten. Laut Fachinformation ist bei Asthmapatienten, die eine dauerhafte OCS-Therapie erhalten, oder bei Patienten mit der Komorbidität mittelschwere bis schwere Atopische Dermatitis (AD), eine Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab an Tag 1 und anschließend alle zwei Wochen eine subkutane Gabe von 300 mg Dupilumab vorgesehen. Bei Asthmapatienten, die keine dauerhafte OCS-Therapie erhalten, ist eine Anfangsdosis von 400 mg an Tag 1 und anschließend alle zwei Wochen eine subkutane Gabe von 200 mg Dupilumab vorgesehen.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab als Add-on Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, ist:

eine patientenindividuelle Therapieeskalation

- für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren:
 - hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder
 - hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind
- für erwachsene Patienten:
 - hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder

- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind.

Hinweis: Weiterhin stellen orale Kortikosteroide (OCS) eine letzte Therapiealternative bei schwerem, unkontrolliertem Asthma dar. Die kurzzeitige Behandlung akuter Exazerbationen oder sogar die dauerhafte Behandlung ist dabei zusätzlich zu den o.g. Optionen möglich. Die Einnahme von hohen Dosierungen von Kortikosteroiden ist jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Daher sollten OCS in der jeweils niedrigst-möglichen Dosis verabreicht, sowie möglichst kurzzeitig und unterhalb der Cushing-Schwelle eingesetzt werden.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet sind folgende patientenrelevante Endpunkte zu berücksichtigen:

Mortalität

- Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet

Morbidität

- OCS-Reduktion
- Asthmaexazerbationen
- Lungenfunktion
- LOAC-Ereignisse (loss of asthma control events)
- Notfallmedikation
- nächtliches Erwachen
- Asthmasymptomscore
- EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- ACQ-5 (Asthmakontroll-Fragebogen)
- AQLQ (Asthma-Lebensqualitätsfragebogen)

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)
- Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT

Studientypen

RCTs sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden. Sie liefern daher aus Sicht der evidenzbasierten Medizin die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für die oben aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte ist eine Bewertung anhand von RCTs möglich. In die Nutzenbewertung fließen somit ausschließlich RCTs ein.

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.

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Intervention	Behandlung mit Dupilumab: 400 mg (zwei Injektionen zu je 200 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 200 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion 600 mg (zwei Injektionen zu je 300 mg) als Anfangsdosis, gefolgt von 300 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion bei Patienten mit schwerem Asthma, die auf orale Kortikosteroide eingestellt sind oder bei Patienten mit schwerem Asthma und komorbider mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD).	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Komparator	Patientenindividuelle Therapieeskalation	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientypen	RCT	Die Studie ist keine RCT.
Behandlungsdauer	≥ 24 Wochen	< 24 Wochen
Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Kongressabstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata; Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen.
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

Die Einschlusskriterien zu Zielpopulation und Intervention ergeben sich aus der Fachinformation für Dupixent® [5, 6]. In Bezug auf die Intervention werden nur Studien berücksichtigt, bei denen in mindestens einem Studienarm Dupilumab gemäß Fachinformation verabreicht wurde.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA im Beratungsgespräch im Mai 2018 als eine patientenindividuelle Therapieeskalation mit verschiedenen Eskalationsmöglichkeiten benannt. In einem Schreiben vom Mai 2019 informierte der G-BA über eine Änderung innerhalb der Eskalationsmöglichkeiten der zVT, die patientenindividuelle Therapieeskalation wurde jedoch als zVT bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.1 und Modul 3 Abschnitt 3.1). Auch die in den Einschlusskriterien festgelegten Endpunkte ergeben sich aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA [7].

RCTs sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Daher wird nur dieser Studientyp in der Recherche berücksichtigt. Da es sich bei Asthma um eine chronische Erkrankung handelt, wird eine Mindestdauer von 24 Wochen als notwendig erachtet [7-9].

Hinsichtlich des Publikationstyps werden nur Studien eingeschlossen, deren Ergebnisse als Vollpublikation mit primären Studiendaten, Studienbericht oder Registereintrag mit ausführlicher Ergebnisdarstellung vorliegen, da andere Publikationstypen wie Kongressabstracts als nicht ausreichend für die Bewertung einer Studie angesehen werden.

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 Abschnitt 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.

Die bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab wurde in den Datenbanken Embase, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Sprache oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen. Für Embase und MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Wong 2006 [10] verwendet. Um die Sensitivität zu erhöhen, wurde dieser für die Suche in MEDLINE so abgewandelt, dass sowohl die britische als auch die amerikanische Schreibweise von „randomized/randomised“ erfasst werden.

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

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](http://www.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 Unternehmen 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.

Zur Identifikation relevanter Studien wurden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben die Register [Clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und PharmNet.Bund nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab durchsucht. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Studientyp oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen.

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Registersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektierten zwei Personen unabhängig voneinander die in der bibliografischen Literaturrecherche und in der Registersuche identifizierten Treffer. Dabei wurden Endpunkte erst auf Volltextebene berücksichtigt.

Abweichende Einschätzungen zur Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregistereinträge wurden im Konsens durch Diskussion zwischen den selektierenden Personen gelöst. Die Basis der Entscheidungsfindung bildeten dabei stets die in Tabelle 4-7 dargestellten 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.

Zur Bewertung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCTs beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCTs relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips

- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. 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.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und, soweit möglich, erfolgt eine Einschätzung dazu, in welche Richtung sich die Verzerrung auf die Schätzung des Behandlungseffektes auswirkt. Nach Möglichkeit wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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-

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.

Statements³ 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.

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements. Im Sinne der Dossievorlage wurden für alle eingeschlossenen Studien Informationen zu den CONSORT-Items 2b bis 14 aus den Studienprotokollen bzw. den relevanten Publikationen extrahiert und zusammen mit dem Patienten-Flow-Chart im Anhang 4-E dargestellt.

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.

Eignung der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für die Nutzenbewertung von Dupilumab eine patientenindividuelle Therapieeskalation als zVT festgelegt und benennt mehrere Therapieoptionen als Komponenten dieser Therapie, die in Abhängigkeit der Ausprägung der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Vortherapie patientenindividuell zu wählen sind. Die Eignung der identifizierten Studien in Bezug auf die angemessene Umsetzung der zVT innerhalb der jeweiligen Studie wurde anhand der

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.

Vorgaben im Protokoll, im Statistischen Analyseplan (SAP) und anhand der Vor- und Begleittherapien untersucht.

4.2.5.2.1 Bewertungsrelevante Patientenpopulation

Im vorliegenden Dossier werden drei Studien dargestellt.

DRI12544

Die DRI12544-Studie umfasst erwachsene Patienten mit diagnostiziertem Asthma, die eine Therapie aus mittel- bis hochdosierten ICS und einem weiteren Controller (LABA) erhalten und daher laut Anwendungsgebiet für die Behandlung mit Dupilumab geeignet sind. Da eine Dauertherapie mit OCS ein Ausschlusskriterium darstellte, kommt laut Zulassung die 200 mg Dupilumab-Dosierung in Frage. In der Studie wurden neben dem Kontrollarm (Placebo) mehrere Arme mit Dupilumab-Behandlung untersucht. Dabei stellt lediglich der Arm mit zweiwöchiger Behandlung mit 200 mg Dupilumab eine zulassungskonforme Anwendung für die Studienpopulation dar. Im vorliegenden Dossier wird daher nur dieser Arm dargestellt. Außerdem sieht das Anwendungsgebiet eine bestehende Erhaltungstherapie der in Frage kommenden Patienten mit hochdosierten ICS vor. Daher werden im vorliegenden Dossier lediglich die Patienten unter Behandlung mit hochdosierten ICS dargestellt und als ICShigh-Population bezeichnet.

QUEST

Die Studie QUEST umfasst Patienten ab 12 Jahren mit diagnostiziertem Asthma, die eine Therapie aus mittel- bis hochdosierten ICS und einem weiteren Controller erhalten und daher laut Anwendungsgebiet für die Behandlung mit Dupilumab geeignet sind. Die Fortführung eines weiteren Controllers war dabei erlaubt. Analog zur Studie DRI12544 wird auch für die QUEST-Studie die ICShigh-Population dargestellt.

VENTURE

Die Studie VENTURE umfasst Patienten ab 12 Jahren mit diagnostiziertem Asthma, die eine Therapie aus hochdosierten ICS, einem weiteren Controller, sowie mit OCS erhalten und daher laut Anwendungsgebiet für die Behandlung mit Dupilumab geeignet sind. Durch die dauerhafte Therapie mit OCS sind die Patienten für die zweiwöchige Therapie mit 300 mg Dupilumab geeignet. Im vorliegenden Dossier werden mit der Gesamtpopulation alle in die Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.

Zusätzlich zur Gesamtpopulation werden im vorliegenden Dossier ergänzend zwei Teilpopulationen dargestellt. Die EOShigh-Teilpopulation umfasst Patienten mit einem Eosinophilenwert von ≥ 150 Zellen/ μ l Blut zu Baseline. Die FeNOhigh-Teilpopulation umfasst Patienten mit einem FeNO-Wert von ≥ 25 ppb zu Baseline.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden die demographischen Daten, krankheitsspezifische Charakteristika sowie Informationen zur Vorbehandlung und Begleitbehandlung zu Studienbeginn dargestellt, um die jeweiligen Patientenkollektive in Bezug auf die Krankheitsschwere und die Verteilung prognostischer Faktoren adäquat zu beschreiben.

Folgende Patientencharakteristika wurden – soweit verfügbar – berücksichtigt

1. Demographische und allgemeine Charakteristika
 - Alter
 - Geschlecht
 - Rasse
 - Ethnie
 - Größe
 - Gewicht
 - BMI
 - Region
2. Krankheitscharakteristika und medizinische Vorgeschichte
 - Alter bei erstmaliger Erkrankung
 - Dauer der Erkrankung
 - Atopische Krankheitsgeschichte
 - Raucherstatus
 - Prä-Bronchodilatator FEV1
 - FEV1-Sollwert in % (Prä-Bronchodilatator)
 - Post-Bronchodilatator FEV1
 - FEV1-Reversibilität
 - Asthmasymptomscore

- nächtliches Erwachen
- Anzahl der Asthmaexazerbationen innerhalb des vorherigen Jahres
- Zeit seit der letzten schweren Asthmaexazerbation
- OCS-Gebrauch
- ACQ-5
- AQLQ
- Anzahl Eosinophile
- IgE
- Erhaltungstherapie zu Baseline

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden gemäß §3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-5: Zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab herangezogene Endpunkte, deren Operationalisierung sowie Analyse und Effektschätzer

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
Mortalität		
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	• Anzahl der berichteten Todesfälle	<ul style="list-style-type: none"> • Odds Ratio (95% KI), p-Wert • Risk Ratio (95% KI), p-Wert • Risk Difference (95% KI), p-Wert • Falls zutreffend*: Peto Odds Ratio (95% KI), p-Wert
Morbidität		
OCS-Reduktion	• Absolute Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle	<ul style="list-style-type: none"> • Mittelwertdifferenz (95% KI), p-Wert • Hedges' g (95% KI)

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
	<ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle 	
Asthmaexazerbationen	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit mindestens 50% OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle • Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle • Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle • Anteil der Patienten die bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle kein OCS mehr benötigen (Reduktion um 100%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Odds Ratio (95% KI), p-Wert • Risk Ratio (95% KI), p-Wert • Risk Difference (95% KI), p-Wert • Falls zutreffend*: Peto Odds Ratio (95% KI), p-Wert
Lungenfunktionswert (FEV1)	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes 	<ul style="list-style-type: none"> • Rate Ratio (95% KI), p-Wert
	<ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Rate schwerer Exazerbationen • Jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern 	<ul style="list-style-type: none"> • Rate Ratio (95% KI), p-Wert
	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation • Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert 	<ul style="list-style-type: none"> • Hazard Ratio (95% KI), p-Werte aus Cox proportional-hazards Modell und aus Log-rank Test • Kaplan-Meier-Kurven
	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation • Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert 	<ul style="list-style-type: none"> • Odds Ratio (95% KI), p-Wert • Risk Ratio (95% KI), p-Wert • Risk Difference (95% KI), p-Wert • Falls zutreffend*: Peto Odds Ratio (95% KI), p-Wert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
LOAC- (loss of asthma control) Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> Jährliche Rate des Verlusts der Asthmakontrolle 	<ul style="list-style-type: none"> Rate Ratio (95% KI), p-Wert
	<ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis 	<ul style="list-style-type: none"> Hazard Ratio (95% KI), p-Werte aus Cox proportional-hazards Modell und aus Log-rank Test Kaplan-Meier Kurven
	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC-Ereignis 	<ul style="list-style-type: none"> Odds Ratio (95% KI), p-Wert Risk Ratio (95% KI), p-Wert Risk Difference (95% KI), p-Wert Falls zutreffend*: Peto Odds Ratio (95% KI), p-Wert
Notfallmedikation	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation (Inhalationen) zur Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> Mittelwertdifferenz (95% KI), p-Wert Hedges' g (95% KI)
Nächtliches Erwachen	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung zur Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> Mittelwertdifferenz (95% KI), p-Wert Hedges' g (95% KI)
Asthmasymptomscore	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zu Baseline Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zu Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> Mittelwertdifferenz (95% KI), p-Wert Hedges' g (95% KI)
	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,35$ Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,35$ 	<ul style="list-style-type: none"> Odds Ratio (95% KI), p-Wert Risk Ratio (95% KI), p-Wert Risk Difference (95% KI), p-Wert Falls zutreffend*: Peto Odds Ratio (95% KI), p-Wert
EQ-5D VAS	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des EQ-5D VAS zur Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> Mittelwertdifferenz (95% KI), p-Wert Hedges' g (95% KI)

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Asthmakontrollfragebogen (ACQ-5)	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des ACQ-5 im Vergleich zur Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> Mittelwertdifferenz (95% KI), p-Wert Hedges' g (95% KI)
	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 	<ul style="list-style-type: none"> Odds Ratio (95% KI), p-Wert Risk Ratio (95% KI), p-Wert Risk Difference (95% KI), p-Wert Falls zutreffend*: Peto Odds Ratio (95% KI), p-Wert
	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$) 	<ul style="list-style-type: none"> Odds Ratio (95% KI), p-Wert Risk Ratio (95% KI), p-Wert Risk Difference (95% KI), p-Wert Falls zutreffend*: Peto Odds Ratio (95% KI), p-Wert
Asthma-Lebensqualitätsfragebogen (AQLQ)	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des AQLQ-Gesamtscore im Vergleich zur Baseline, sowie Veränderung des AQLQ in den Einzeldomänen: <ul style="list-style-type: none"> Symptome Emotionale Verfassung Einschränkung der Aktivität Umwelteinflüsse 	<ul style="list-style-type: none"> Mittelwertdifferenz (95% KI), p-Wert Hedges' g (95% KI)
	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ 	<ul style="list-style-type: none"> Odds Ratio (95% KI), p-Wert Risk Ratio (95% KI), p-Wert Risk Difference (95% KI), p-Wert Falls zutreffend*: Peto Odds Ratio (95% KI), p-Wert

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	• Anteil der Patienten mit Ereignis	<ul style="list-style-type: none"> • Odds Ratio (95% KI), p-Wert • Risk Ratio (95% KI), p-Wert • Risk Difference (95% KI), p-Wert • Falls zutreffend*: Peto Odds Ratio (95% KI), p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	• Anteil der Patienten mit Ereignis	
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	• Anteil der Patienten mit Ereignis	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	• Anteil der Patienten mit Ereignis	
Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied von $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT	• Anteil der Patienten mit Ereignis	
* Für binäre Endpunkte, bei denen in mindestens einem Behandlungsarm die relative Häufigkeit von Patienten mit aufgetretenem Ereignis $\leq 1\%$ beträgt.		

4.2.5.2.4 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Mortalität

Patientenrelevanz und Validität

Asthma ist eine chronische Erkrankung, die auch einen tödlichen Verlauf aufweisen kann. Die Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE) registrierte in Deutschland im Jahr 2016 insgesamt 967 Sterbefälle verursacht durch Asthma (ICD-10: J45-46; [11]). Die Mortalität ist ein in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA definierter patientenrelevanter Endpunkt [12].

Operationalisierung

Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität im Rahmen der UEs erfasst. Es werden alle Studienteilnehmer mit einem tödlich verlaufenden UE während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase gezählt.

Darstellung im Dossier:

- Anzahl der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge

Morbidität

OCS-Reduktion

Patientenrelevanz und Validität

Systemisch wirksame Kortikosteroide (orale Kortikosteroide, OCS) stellen eine Therapieoption des schweren Asthmas dar, wenn alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft sind und die Asthmaerkrankung dennoch unkontrolliert verbleibt. Die OCS-Gabe ist dabei jedoch mit erheblichen Risiken verbunden, da eine Reihe von Nebenwirkungen mit der dauerhaften, aber auch bereits der kurzzeitigen Einnahme von OCS assoziiert sind. Dennoch ist der Anteil der Patienten mit schwerem Asthma, die mit OCS therapiert werden aufgrund mangelnder Alternativen sehr hoch. Aus dem Qualitätsbericht des DMP Nordrhein geht hervor, dass immer noch 3,0% aller erwachsenen Patienten mit Asthma OCS als Dauertherapie anwenden [13].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer solchen Therapie gehören die Entwicklung eines Diabetes mellitus, Osteoporose, Bluthochdruck, Gewichtszunahme, Hautveränderungen, Stimmungsschwankungen, Schlafprobleme, Glaukome sowie das Cushing-Syndrom. OCS werden daher von nationalen und internationalen Leitlinien in der geringstmöglichen Dosis als letzte Therapieoption empfohlen, um das Risiko für unerwünschte Wirkungen zu minimieren [1, 3]. Im Beratungsgespräch am 11.05.2018 wurde vom G-BA festgestellt, dass „die Reduktion der Dosierung der Glukocortikoide unter die sogenannte Cushingschwelle beim schweren Asthma als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukocorticoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen“ werden kann [7]. Als Cushing-Schwelle wird vom G-BA in dem zuletzt veröffentlichten Beschluss im Anwendungsgebiet Asthma eine Dosis von 7,5 mg/Tag genannt [14].

Operationalisierung

In der VENTURE-Studie wurden Patienten eingeschlossen, die dauerhaft OCS einnahmen. Ziel der Studie war die Reduktion von OCS auf die niedrigst-wirksame Dosis, bei gleichzeitigem Aufrechterhalten der Asthmakontrolle. Sofern möglich, wurde ein vollständiges Absetzen von OCS angestrebt. Zunächst wurde die von den Patienten eingenommene OCS-Dosis in einer Screening-Phase/OCS-Optimierungsphase angepasst und die niedrigst-wirksame Dosis, bei der das Asthma noch kontrolliert werden konnte, ermittelt. In der darauffolgenden Behandlungsphase/OCS-Reduktionsphase wurde der Patient alle vier Wochen ärztlich untersucht und die OCS-Dosis gemäß eines prädefinierten Titrationsschemas reduziert. Kriterien, die dazu führten, dass die OCS-Reduktion nicht durchgeführt, und entsprechend die OCS-Dosis gleichblieb oder erhöht wurde, waren:

- Erhöhung des ACQ-5 Scores um $\geq 0,5$ verglichen mit dem letzten gemessenen ACQ-5-Score
- klinisch signifikante Asthmaexazerbation(en)
- durchschnittlicher morgendlicher expiratorischer Spitzenfluss (Peak Expiratory Flow, PEF) $< 70\%$ (des in der vorhergehenden Woche ermittelten Stabilitätslimits)
- FEV1-Reduktion um 20% des Baseline-Werts
- Zusätzlicher Bedarf an Notfallmedikation von 4 oder mehr Inhalationen pro Tag, verglichen mit dem durchschnittlichen Gebrauch an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in der davor liegenden Woche, oder ≥ 12 Inhalationen an einem der Tage in der vorhergehenden Woche
- Klinisch signifikantes Ereignis, das nach Maßgabe des behandelnden Prüfarztes eine OCS-Dosisänderung erfordert

Darstellung im Dossier:

- Absolute Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle
- Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle
- Anteil der Patienten mit mindestens 50% OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle
- Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle
- Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle
- Anteil der Patienten, die bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle kein OCS mehr benötigen (Reduktion um 100%)

Auswirkungen der OCS-Dosisreduktion auf weitere Endpunkte

Die OCS-Dosisreduktion ist ein erklärtes Therapieziel in der Behandlung von schwerem Asthma. Dabei wird empfohlen die niedrigst-wirksame Dosis einzusetzen, um die unerwünschten Nebenwirkungen und Folgen einer dauerhaften Einnahme so gering wie möglich zu halten. In der Studie VENTURE erfolgte die Dosisreduktion nach einem genau definierten Titrationsschema. Die Reduktion wurde lediglich dann durchgeführt bzw. fortgesetzt, wenn keine Verschlechterung der Symptome auftrat. Die durchgeführte OCS-Dosisreduktion spiegelt daher das Vorgehen im klinischen Alltag wider. Grundsätzlich ist bei einer Reduktion der OCS-Dosis sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe eine Verschlechterung der Asthmasymptome wie z.B. der Häufigkeit von Exazerbationen, des FEV1-Wertes oder des Asthmasymptomscores zu erwarten. Eine statistisch signifikante Verringerung von Exazerbationen, sowie die Verbesserung des FEV1-Wertes und der Symptome in der Dupilumab Gruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe kann daher als valider Vergleich herangezogen werden.

Asthmaexazerbationen

Patientenrelevanz und Validität

Die NVL zitiert zur Begriffsdefinition von Asthmaexazerbationen die S2k-Leitlinie, in der Exazerbationen als „Phasen einer progredienten Zunahme der Asthma-Symptome und/oder Abnahme der Lungenfunktion [bezeichnet werden], welche über das für den Patienten übliche Maß an Variabilität hinausgehen und welche einer Änderung bzw. Intensivierung der Therapie über mehrere Tage bedürfen. Der Begriff Exazerbation entspricht dem Begriff „akutes Asthma“ und schließt den Begriff „Asthmaanfall“ ein. Die Beschwerden im Rahmen von Exazerbationen können nur gering ausgeprägt oder auch schwergradig sein und ohne adäquate Behandlung bis zum Tode führen.“[2]. Schwere Exazerbationen werden dabei im Allgemeinen definiert als Exazerbationen, die eine zusätzliche Behandlung oder die Dosiserhöhung einer bestehenden Dauerbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden für mindestens 3 Tage notwendig machen, oder die eine Hospitalisierung und/oder eine Notfallaufnahme in ein Krankenhaus erfordern.

Exazerbationen können zwar unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung vorkommen, die Häufigkeit steigt jedoch mit zunehmendem Schweregrad deutlich an. Risikofaktoren für das Auftreten von Asthmaexazerbationen sind unter anderem ein unkontrolliertes oder schwer zu kontrollierendes Asthma, eine häufige Verwendung von Notfallmedikation, eine schlechte Lungenfunktion (< 60 % des FEV1-Sollwertes) oder bereits bestehende Komorbiditäten. Besonders bei schwerem Asthma treten Exazerbationen auf Grund dieser Risikofaktoren gehäuft auf [1].

In der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch am 11.05.2018 stimmt der G-BA damit überein, dass Exazerbationen patientenrelevant sind. Er führt aus, dass Exazerbationen „als eine Symptomverschlechterung (Verschlechterung der respiratorischen Symptome über die normalen Tagesschwankungen hinaus) definiert werden [können], die zu einer weiteren medikamentösen Therapie führt (systemische Gabe von Corticosteroiden für mind. 3 Tage,

Erhöhung der Corticosteroiddosis) und/oder eine ungeplante Inanspruchnahme medizinischer Leistungen erfordert; z. B: Erfordernis von Besuch in Rettungsstellen oder Krankenhausaufnahme wegen Asthma [7]“. Die Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation wird vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als patientenrelevanter Endpunkt angesehen [15].

Operationalisierung

Im Falle einer Asthmaexazerbation oblag es dem behandelnden Arzt, nach seiner medizinischen Einschätzung und in Übereinstimmung mit den nationalen und internationalen Leitlinien, die entsprechenden Maßnahmen zur Behandlung einzuleiten. In den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien wurde eine Exazerbation als „schwere Exazerbation“ definiert, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse zutraf:

- ≥ 3 -tägige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (bei Patienten, die bereits OCS erhalten, mit mindestens der doppelten Dosis der bestehenden Therapie) oder
- eine Hospitalisierung oder eine Notfallaufnahme verursacht durch Asthmasymptome, die eine Behandlung mit Kortikosteroiden erfordern

Die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation wurde gemäß der oben genannten Definition für schwere Exazerbationen ausgewertet.

Darstellung im Dossier:

- Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation
- Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern
- Jährliche Rate schwerer Exazerbationen
- Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation
- Jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern
- Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert

Lungenfunktion

Patientenrelevanz und Validität

Die spirometrische Lungenfunktionsprüfung dient nicht nur der Sicherung der Diagnose und differentialdiagnostischen Abgrenzung anderer obstruktiver Atemwegs- und Lungenerkrankungen, sondern auch der Verlaufs- und Therapiekontrolle. Die Messung der Lungenfunktion ist ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Praxis und wird von den

Experten als unerlässlich angesehen, um den Krankheitszustand der Patienten feststellen zu können [3]. Einer der wichtigsten Vorteile ist dabei die gute Reproduzierbarkeit und standardisierte Erhebung der Daten. Die EMA empfiehlt in ihrer „Leitlinie für die klinische Untersuchung von Arzneimitteln zur Behandlung von Asthma“ die Erhebung der Lungenfunktion bei klinischen Studien [16].

Die Messung der Einsekundenkapazität (FEV1), also des Volumens, das in einer Sekunde ausgeatmet werden kann, dient dabei zur Einschätzung der Lungenobstruktion, die sich durch symptomatische Ausprägungen, wie z.B. Giemen und Keuchen, auszeichnet. Bei Asthmapatienten konnte gezeigt werden, dass der prozentuale, vorhergesagte FEV1-Wert (FEV1% predicted) mit dem Risiko eine Asthmaexazerbation zu erleiden korreliert [17, 18]. Eine Verbesserung des FEV1-Wertes und damit der Lungenfunktion geht daher mit einer Verringerung des Risikos für zukünftige Exazerbationen, und damit mit einer Verbesserung der Krankheitssymptome, einher. Die Erhebung des Prä-Bronchodilatator FEV1 stellt ein objektives Messinstrument zur Darstellung der Lungenfunktion dar.

Operationalisierung

Zur Messung des FEV1 wurde ein Spirometer verwendet, dessen Anwendung von der American Thoracic Society (ATS) und der European Respiratory Society (ERS) empfohlen wird. Die Messungen wurden konform mit den ATS/ERS Leitlinien durchgeführt [19].

Der Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert wurde nach einer Auswaschphase („Wash-out period“) ohne Bronchodilatator entsprechend der jeweiligen Wirkdauer gemessen. Für Salbutamol/Albuterol entspricht dies einer Dauer von mindestens 6 Stunden, für LABA einer Dauer von mindestens 12 Stunden (wobei sehr langwirksame LABA wie z.B. Vilanterol mindestens 24 Stunden nicht angewendet worden sein sollten) und für LAMA einer Dauer von mindestens 24 Stunden.

Die Spirometriemessung wurde, sofern möglich, immer morgens durchgeführt, wobei jeweils dasselbe Spirometer und dieselbe Technik (inklusive Kalibrierung) angewendet wurden und, sofern möglich, dieselbe Person die Messung durchführte.

Darstellung im Dossier:

- Absolute Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes im Vergleich zu Baseline

LOAC-Ereignisse

Patientenrelevanz und Validität

Die Asthmakontrolle ist ein wichtiges Therapieziel bei Asthma. Ein Kontrollverlust (loss of asthma control, LOAC) geht einher mit einer Erhöhung der Symptommhäufigkeit und der Anzahl zukünftiger Exazerbationen [1-3]. Eine Veränderung der Asthmakontrolle, und damit auch ein

Kontrollverlust, wirkt sich direkt auf die Lebensqualität des Patienten aus und ist damit als patientenrelevant einzustufen.

Risikofaktoren für das Auftreten von Asthmaexazerbationen sind unter anderem ein unkontrolliertes oder schwer zu kontrollierendes Asthma, eine häufige Verwendung von Notfallmedikation, eine schlechte Lungenfunktion (< 60 % des FEV1-Sollwertes) oder bereits bestehende Komorbiditäten. Besonders bei schwerem Asthma treten Exazerbationen auf Grund dieser Risikofaktoren gehäuft auf [1].

LOAC-Ereignisse, also Ereignisse, die mit einem Verlust der Asthmakontrolle einhergehen, umfassen nicht nur schwere Exazerbationen, sondern auch als mittelschwer eingestufte Exazerbationen. Als mittelschwere Exazerbation wird unter anderem eine Verschlechterung der Symptome mit vermehrtem Einsatz von Notfall- bzw. Bedarfstherapie bezeichnet [2, 3]. Auch die Erhöhung der ICS Dosis, die als Dauertherapie angewendet wird, kann als Maßnahme bei gesteigerter Symptommhäufigkeit in Erwägung gezogen werden. Daher können diese Kriterien zur Einschätzung des Kontrollverlusts verwendet werden. Zur Beurteilung des Risikos einer zukünftigen Verschlechterung des Asthmas wird u.a. die Lungenfunktion herangezogen. Bei Vorliegen einer Atemwegsobstruktion ist das Risiko einer Exazerbation deutlich gesteigert [3].

Operationalisierung

LOAC-Ereignisse wurden lediglich in den Studien DRI12544 und QUEST erhoben. Dabei umfasste die Definition von LOAC-Ereignissen in beiden Studien jeweils die folgenden Kriterien:

Ein Ereignis wurde als LOAC-Ereignis definiert, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutraf:

- ≥ 6 zusätzliche Inhalationen mit Bedarfsmedikation (Salbutamol/Albuterol oder Levosalbutamol/Levalbuterol) innerhalb von 24 Stunden (verglichen mit Baseline) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen oder
- Erhöhung der ICS-Dosis auf die ≥ 4 -fache Dosis verglichen mit Visite 2 oder
- Schwere Exazerbation, definiert als:
 - ≥ 3 -tägige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder
 - eine Hospitalisierung oder eine Notfallaufnahme, verursacht durch Asthmasymptome, die eine Behandlung mit Kortikosteroiden erfordern

In der QUEST-Studie wurden zusätzlich folgende Kriterien definiert:

- $\geq 20\%$ Abfall im Prä-Bronchodilatator FEV1 verglichen mit Baseline oder
- Abfall des morgendlichen oder abendlichen PEF um 30% oder mehr an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit Behandlung, basierend auf dem definierten Stabilitätslimit. Das Stabilitätslimit der Behandlungsphase war definiert als der

entsprechende mittlere morgendliche oder abendliche PEF innerhalb der letzten 7 Tage vor Randomisierung (Tag 1).

Darstellung im Dossier:

- Jährliche Rate der LOAC-Ereignisse
- Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis
- Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC Ereignis

Notfallmedikation (bzw. Bedarfsmedikation)

Patientenrelevanz und Validität

Die Asthmasymptome werden von den Patienten direkt wahrgenommen und sind daher unmittelbar patientenrelevant. Die Verwendung von kurz und rasch wirkenden, bronchienerweiternden inhalativen Medikamenten im Falle einer akut auftretenden Verschlechterung der Asthmasymptomatik ist ein wesentlicher Bestandteil der Asthmathherapie innerhalb aller Stufen. Die Verwendung von Notfallmedikation durch den Patienten kann daher als Maß für die wahrgenommene Krankheitsschwere und Symptomatik dienen [1, 16].

Operationalisierung

Der Endpunkt wurde mittels eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben. In diesem wurde täglich der Gebrauch von Notfallmedikation (die Anzahl an Inhalationen) dokumentiert. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass die Notfallmedikation lediglich zur Symptombehandlung, und nicht zur prophylaktischen Behandlung einzusetzen ist.

Darstellung im Dossier:

- Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation (Inhalationen)

Nächtliches Erwachen

Patientenrelevanz und Validität

Insbesondere nächtliches Erwachen und der damit häufig einhergehende nächtliche Gebrauch von Notfallmedikation ist ein Hinweis auf die Schwere der Symptomatik. Nächtliches Erwachen aufgrund von Asthmasymptomatik, wie Atemnot oder Dyspnoe, sind häufig mit einem erheblichen Leidensdruck assoziiert und werden von den Patienten als besonders bedrohliche Situation empfunden. Daher ist der Endpunkt als direkt patientenrelevant anzusehen [1, 16].

Operationalisierung

Der Endpunkt wurde mittels eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben. In diesem wurde täglich das nächtliche Erwachen dokumentiert. Ein, durch die Asthmaerkrankung bedingtes, früheres morgendliches Aufwachen wurde dabei ebenfalls berücksichtigt.

Darstellung im Dossier:

- Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung zur Baseline

Asthmasymptomscore

Patientenrelevanz und Validität

Die durch die Asthmaerkrankung verursachte Symptomatik umfasst u.a. Atemnot, Kurzatmigkeit, Brustenge, Husten und Giemen (Keuchen beim Ausatmen). Diese Symptome können die Aktivitäten des täglichen Lebens bedeutend beeinflussen und beeinträchtigen. Eines der wichtigsten Ziele der Asthmakontrolle ist das Erreichen einer möglichst geringen Häufigkeit von Symptomen und eine damit einhergehende Symptomkontrolle [1-3]. Das Auftreten von Asthmasymptomen ist daher als direkt patientenrelevant einzustufen. Dies spiegelt sich auch in den früheren Nutzenbewertungen des IQWiG und den Beschlüssen des G-BA wieder [8, 20]. Im Beratungsgespräch am 11.05.2018 wurde außerdem die Anzahl und Schwere der Asthmasymptome als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt benannt [7].

Operationalisierung

Der Asthmasymptomscore wurde zweimal täglich mithilfe eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Dabei wurden im morgendlichen Asthmasymptomscore (AM symptom score) die in der zurückliegenden Nacht aufgetretenen Asthmasymptome, und im abendlichen Asthmasymptomscore (PM symptom score) die Asthmasymptome während des Tages dokumentiert.

Folgende Einschätzung diente den Patienten als Richtlinie:

Score	Morgendlicher Symptomscore:	Abendlicher Symptomscore:
0	keine Asthmasymptome, kein nächtliches Erwachen	sehr gut, keine Asthmasymptome
1	gut geschlafen, jedoch einige Beschwerden am Morgen, kein nächtliches Erwachen	eine Episode mit Keuchen, Husten oder Kurzatmigkeit
2	einmaliges nächtliches Erwachen verursacht durch Asthma (früheres Aufwachen eingeschlossen)	Mehr als eine Episode mit Keuchen, Husten oder Kurzatmigkeit ohne Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten
3	Mehrfaches nächtliches Erwachen verursacht durch Asthma (früheres Aufwachen eingeschlossen)	Keuchen, Husten, oder Kurzatmigkeit zum größten Teil des Tages, die die normalen Aktivitäten zum Teil beeinträchtigen

Score	Morgendlicher Symptomscore:	Abendlicher Symptomscore:
4	schlechte Nacht, aufgrund der Asthmaerkrankung den Großteil der Nacht wach geblieben	Asthma sehr schlecht, tägliche Aktivitäten können nicht wie üblich ausgeführt werden

Für den Asthmasymptomscore wird eine Verbesserung um $\geq 0,35$ als minimale klinisch relevante Änderung eingestuft (MCID) [21].

Darstellung im Dossier:

- Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zu Baseline
- Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,35$
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,35$

EQ-5D VAS

Patientenrelevanz und Validität

Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus einer Nutzwertskala sowie einer visuellen Analogskala (visual analogue scale, VAS) zur Beurteilung des Gesundheitszustands [22]. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Daten der EQ-5D VAS dargestellt, da der EQ-5D Index einen aggregierten Nutzwert darstellt der von G-BA und IQWiG im Allgemeinen nicht zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wird. Da die EQ-5D VAS die Einschätzung des Patienten wiedergibt, ist dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung

Bei den Angaben im Rahmen des EQ-5D VAS wurden die Patienten gebeten, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 anzugeben, wobei 0 den schlechtestdenkbaren Gesundheitszustand, und 100 den bestdenkbaren Gesundheitszustand darstellt. Die Patienten gaben ihren aktuellen, allgemeinen Gesundheitszustand an, indem sie an entsprechender Stelle auf der Skala ein Kreuz setzten.

Darstellung im Dossier:

- Veränderung des EQ-5D VAS zur Baseline

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Asthmakontrollfragebogen (ACQ)

Patientenrelevanz und Validität

Die Asthmakontrolle ist ein wesentliches Therapieziel bei Asthma. Der Erhalt, bzw. das Erreichen einer Asthmakontrolle wirkt sich direkt auf die Lebensqualität der Patienten aus. Daher ist der Endpunkt patientenrelevant. Der Asthmakontrollfragebogen ACQ wurde entwickelt, um beurteilen zu können, ob eine adäquate Asthmakontrolle vorliegt bzw. ob Veränderungen in der Kontrolle spontan auftreten, oder das Ergebnis einer Therapieanpassung sind. Es handelt sich dabei um ein validiertes Messinstrument [1, 23, 24]. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 11.05.2018 wurde der ACQ als krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als geeigneter Endpunkt benannt [7].

Operationalisierung

Der ACQ-5 besteht aus fünf Fragen in denen die häufigsten Asthmasymptome abgefragt werden. Der Patient beantwortet dabei selbstständig Fragen zur (1) Frequenz des nächtlichen Erwachens innerhalb der zurückliegenden Woche, (2) Schwere der Asthmasymptome am Morgen, (3) Einschränkungen der täglichen Aktivitäten durch Asthma, (4) Kurzatmigkeit aufgrund von Asthma und (5) Keuchen. Die Patienten werden gebeten, die Fragen mit Bezug auf die zurückliegende Woche auf einer 7-Punkte-Skala anzugeben. Dabei ist 0 gleichbedeutend mit keiner Einschränkung und 6 gibt eine maximale Einschränkung an. Der ACQ-5 Gesamtscore wird durch den Mittelwert der einzelnen Fragen gebildet und kann dementsprechend Werte zwischen 0 (gut kontrolliert) und 6 (schlecht kontrolliert) annehmen. Eine Erhöhung bedeutet demnach eine Verschlechterung der Asthmakontrolle. Liegt der ACQ-5-Wert eines Patienten bei 1,5 oder höher, liegt mit 88%-iger Wahrscheinlichkeit ein unzureichend kontrolliertes Asthma vor. Bei einem Mittelwert von $\leq 0,75$ gilt die Asthmaerkrankung als gut kontrolliert [23]. Eine Änderung des Gesamtscores von $\geq 0,5$ wird als minimale klinisch signifikante Änderung eingestuft (MCID) [25].

Der ACQ-5 Score wurde innerhalb der hier dargestellten Studien mithilfe des elektronischen Tagebuches erhoben. In der VENTURE-Studie werden die Ergebnisse zur Anpassung der OCS-Dosis herangezogen.

Darstellung im Dossier:

- Veränderung des ACQ-5 im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5
- Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$)

AQLQ

Patientenrelevanz und Validität

In dem standardisierten, validierten Fragenbogen zur Lebensqualität bei Asthma (AQLQ) wird die asthabezogene Lebensqualität erhoben [26]. Es handelt sich dabei um ein validiertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welches direkt patientenrelevant ist. Der G-BA sieht in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch am 11.05.2018 den AQLQ als geeignet an, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden [7].

Operationalisierung

Der AQLQ umfasst 32 Fragen zu den vier Bereichen:

- Symptome (12 Fragen)
- Einschränkungen der Aktivität (11 Fragen)
- Emotionale Verfassung (5 Fragen)
- Umwelteinflüsse (4 Fragen)

Jede Frage kann auf einer Skala von 1 bis 7 beantwortet werden, wobei höhere Werte eine Verbesserung der Lebensqualität bedeuten (7 = keine Beeinträchtigung; 1 = starke Beeinträchtigungen). Der Gesamtscore entspricht dem Mittelwert aller 32 Fragen, während der Score einer einzelnen Domäne dem Mittelwert der Ergebnisse dieser Domäne entspricht. Eine Veränderung von $\geq 0,5$ wird als minimale klinisch relevante Änderung betrachtet [25]. Daher wurden Patienten mit einer Verbesserung von mindestens 0,5 Punkten als Responder definiert.

Darstellung im Dossier

- Veränderung des AQLQ im Vergleich zur Baseline
 - Gesamtscore
 - Symptome
 - Einschränkungen der Aktivität
 - Emotionale Verfassung
 - Umwelteinflüsse
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ

Sicherheit

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt Sicherheit umfasst alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die bei einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten. Diese müssen nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung stehen und schließen auch anomale Laborbefunde ein. Die Erhebung dieses Endpunkts dient der Erfassung des gesamten

Sicherheitsprofils. Somit beschreibt der Endpunkt Sicherheit wesentlich die Lebenswirklichkeit des Patienten und ist aus diesem Grund als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches ungünstiges medizinisches Ereignis. Dieses muss nicht zwingend mit der Therapie in Verbindung stehen.

UEs wurden vom Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung bei Visite 1 bis zum Ende der Studie erhoben. In der DRI12544-Studie wurden entsprechend alle Ereignisse bis zu 16 Wochen nach Verabreichung der letzten Behandlungsdosis berücksichtigt. In der QUEST- und VENTURE-Studie wurden alle Ereignisse bis zu 14 Wochen nach Verabreichung der letzten Behandlungsdosis, bzw. alle Ereignisse bis zum Eintritt des Patienten in die Extensionsstudie, berücksichtigt.

Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 zusammengefasst. In der DRI12544-Studie wurde die Version 18.0 verwendet, während in der QUEST- und VENTURE-Studie die Version 20.0 Anwendung fand.

Ein schweres unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert als ein UE, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- führt zum Tode,
- ist lebensbedrohlich,
- erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung,
- führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit,
- ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler,
- ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet,
- ist ein Ereignis, das eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten SUE zu verhindern.

In den Studienprotokollen sind außerdem unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI), sowie andere prädefinierte Ereignisse von besonderem Interesse definiert die ebenfalls berücksichtigt werden. Bei einem Unterschied im Auftreten zwischen den Behandlungsgruppen von mehr als fünf Prozent werden die Ergebnisse dargestellt.

Überdies werden unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, bei denen der Unterschied im Auftreten zwischen den Behandlungsgruppen mehr als fünf Prozent ($\geq 5\%$) beträgt dargestellt.

Darstellung im Dossier:

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignissen

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT

4.2.5.2.5 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte der Studien DRI12544 und QUEST erfolgt auf Basis der ICShigh-Population. Da das verwendete Kriterium zur Identifizierung der ICShigh-Population (hochdosierte ICS vs. mitteldosierte ICS) im Studienprotokoll als Stratifizierungsfaktor definiert wurde, wird die Randomisierung bei der Gruppeneinteilung aufrechterhalten.

Für die VENTURE-Studie erfolgt die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte auf Basis der Gesamtpopulation. Zusätzlich werden die Teilpopulationen EOShigh und FeNOhigh dargestellt. Da das verwendete Kriterium zur Identifizierung der EOShigh-Population (Eosinophilenwert < 150 Zellen/ μl Blut vs. ≥ 150 Zellen/ μl Blut) im Studienprotokoll als Stratifizierungsfaktor definiert wurde, wird die Randomisierung bei der Gruppeneinteilung der EOShigh-Population aufrechterhalten. Das Kriterium zur Identifizierung der FeNOhigh-Population ist als Subgruppenmerkmal im Studienprotokoll prädefiniert. Die Analyse der Sicherheitsendpunkte erfolgt auf Basis der jeweiligen „Safety“-Population. Für die Studien DRI12544 und QUEST wird außerdem eine Meta-Analyse berechnet (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Für Endpunkte, die mithilfe eines logistischen Regressionsmodells nach Rubins Regel analysiert wurden, erfolgt die Angabe der Anzahl der Studienteilnehmer (N) sowie der Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis (Responder) (n (%)). Der Behandlungseffekt wird mithilfe der Effektschätzer des Odds Ratio (OR), Risk Ratio (RR), und Risikodifferenz (RD), jeweils mit 95% Konfidenzintervall (95%-KI) und zweiseitigem p-Wert, angegeben. Für Analysen, in denen sich für RR einen Wert ergibt, der signifikant > 1 ist, wird der Kehrwert des RR, die Reversed Risk Ratio (RRR), angegeben. Fehlende Werte werden mithilfe eines Pattern Mixture Modells (multiple Imputation) ersetzt.

Die Ergebnisdarstellung für diejenigen Endpunkte, die mithilfe eines negativ binominal Modells ausgewertet sind, beinhaltet die Anzahl der Studienteilnehmer (N), die Anzahl der Ereignisse und die adjustierte jährliche Rate der Behandlungsgruppe inklusive des 95% KI. Der Behandlungseffekt wird als Rate Ratio mit 95% KI und zweiseitigen p-Wert angegeben.

Im Falle von MMRM-Analysen wird die Anzahl der Studienteilnehmer zu Baseline und zum Auswertungszeitpunkt (N) sowie der Mittelwert inklusive Standardabweichung (MW (SD)) dargestellt. Die Veränderung von Baseline zum Auswertungszeitpunkt wird als Mittelwert und Standardfehler (MW (SE)) dargestellt. Der Behandlungseffekt wird als Mittelwertdifferenz (MWD) inklusive 95% KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Des Weiteren wird der Hedges' g inklusive des 95% KI dargestellt.

Ereigniszeit-Analysen werden mithilfe einer Cox-Regression analysiert. Die Ergebnistabellen beinhalten die Anzahl der Studienteilnehmer (N) sowie die Anzahl und den Anteil der Patienten

mit Ereignis (n (%)). Die Mediane Zeit bis zum Ereignis (Median) inklusive 95% KI wird auf Grundlage der Kaplan-Meier Schätzung angegeben. Der Behandlungseffekt wird durch die Hazard Ratio (HR) mit 95% KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Ergänzend zur tabellarischen Darstellung werden außerdem die Kaplan-Meier Kurven inklusive der Angabe der Anzahl der Patienten, die zum ausgewählten Studienzeitpunkt unter Risiko standen, dargestellt.

Die Adjustierung wird nach den jeweiligen im SAP präspezifizierten Kovariablen durchgeführt. Die Kovariablen sind in den Fußnoten der Ergebnistabellen in Abschnitt 4.3.1.3 eingefügt.

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 Effekten⁴ 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 verwendet⁵ 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

⁴ DerSimonian 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.

Vorliegen von Heterogenität⁶ 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 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 Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Die Studien DRI12544 und QUEST sind geeignet, um die Ergebnisse in einer Meta-Analyse zusammengefasst zu betrachten. Die Einschlusskriterien der Studien weisen eine hohe Übereinstimmung auf. Für beide Studien wird im vorliegenden Dossier die ICS_{high}-Population dargestellt. Dabei handelt es sich um Asthmapatienten, die seit mindestens einem Jahr nach der GINA Leitlinie (2009) diagnostiziert sind und eine Therapie mit hochdosiertem ICS, sowie einem weiteren Medikament erhalten. Die Patienten weisen bei Screening und Baseline einen FEV₁-Wert $\leq 80\%$ sowie einen ACQ-5-Wert von $\geq 1,5$ auf. Es handelt sich demnach in beiden Studien um Patienten mit unkontrolliertem Asthma mit einem vergleichbaren Schweregrad der Erkrankung.

Eine Abweichung zwischen den beiden Studien stellt der zusätzliche Einschluss von jugendlichen Patienten ab 12 Jahre in die QUEST-Studie dar, während die DRI12544-Studie auf erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) beschränkt war. Die Subgruppenergebnisse der QUEST Studie weisen jedoch darauf hin, dass die Ergebnisse der jugendlichen Patienten nicht wesentlich von den Ergebnissen der erwachsenen Patienten abweichen (vgl. Abschnitt 4.1.1.1.1). Des Weiteren ist die Begleittherapie in der DRI12544-Studie auf eine Kombination von zwei Arzneimitteln beschränkt, während in der QUEST-Studie ein dritter Controller erlaubt war, wenn der Patient vor Studieneinschluss bereits entsprechend therapiert wurde. Der Anteil der Patienten innerhalb der QUEST-Studie, die eine Therapie mit ICS + LABA erhielten, lag bei ca. 65 %. Der Anteil der Patienten, die einen dritten Controller erhielten, lag bei 32 %.

Die Studiendauer der QUEST-Studie war mit einer Analyse zu 52 Wochen länger als die Studiendauer der DRI12544-Studie mit einer Analyse zu 24 Wochen. Im vorliegenden Dossier werden daher zusätzlich zu den 52-Wochen-Daten der QUEST-Studie auch die 24-Wochen-Daten dargestellt. Die Meta-Analyse wird dementsprechend mit Daten, die zu 24 Wochen in beiden Studien vorliegen, berechnet. Bei den unerwünschten Ereignissen werden für die

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

DRI12544-Studie die Daten zu Studienende herangezogen und meta-analytisch mit dem 24-Wochen-Zeitpunkt der QUEST-Studie verglichen. Die Analysezeitpunkte sind dementsprechend für diese Endpunkte nicht identisch, jedoch wird das Ergebnis lediglich im Falle eines nicht signifikanten Heterogenitäts-p-Wertes herangezogen.

Insgesamt sind die beiden Studienpopulationen hinreichend vergleichbar um eine Meta-Analyse mit den ICShigh-Populationen der Studien DRI12544 und QUEST durchzuführen. Aufgrund der geringen Zahl von Einzelstudien werden für die meta-analytische Zusammenfassung der Studienergebnisse grundsätzlich Modelle mit festen Effekten verwendet.

Zur Durchführung dieser Analysen wird die Statistik-Software R, Version 3.4.1 mit dem Paket Meta, Version 4.9-2 verwendet (Schwarzer, 2018; The R Core Team, 2017). Die Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mithilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert). Ergänzend wird die I²-Statistik dargestellt. Von einer statistischen Zusammenfassung wird abgesehen, falls der Heterogenitätstest einen p-Wert unter 0,05 liefert. Jedoch kann auch in diesem Fall bei gleichgerichteten Effekten die Berechnung eines zusammenfassenden Effektschätzers sinnvoll sein. Erscheint eine meta-analytische Zusammenfassung nicht sinnvoll, so erfolgt die Zusammenfassung der Studienergebnisse qualitativ.

Der Therapieeffekt wird für alle Effektmaße gewichtet nach der Methode der inversen Varianz zusammengefasst. Die dafür nötigen Standardfehler der Effektschätzer werden aus den Konfidenzintervallen berechnet.

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.

In den eingeschlossenen Studien DRI12544, QUEST und VENTURE sind Sensitivitätsanalysen im Studienprotokoll prädefiniert. Die Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und der Schlussfolgerung gegenüber der Variation

methodischer Faktoren. Im vorliegenden Dossier sind die, in den jeweiligen Studienprotokollen definierten und für die Nutzenbewertung relevanten, Sensitivitätsanalysen dargestellt. Zusätzlich wird eine posthoc Sensitivitätsanalyse der unerwünschten Ereignisse dargestellt.

DRI12544

Für den primären Endpunkt „Veränderung des FEV1“ werden folgende, im Studienprotokoll prädefinierte Sensitivitätsanalysen dargestellt:

- Pattern mixed model by multiple imputation (PMM-MI)
- Pattern mixed model by control-based multiple imputation (PMM-CBMI)

Für die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse“ und „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wird außerdem eine posthoc Sensitivitätsanalyse dargestellt, die die Ereignisse „schwere Exazerbation“ oder „schwere Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert“ ausschließt. Keine der aufgetretenen „schweren Exazerbationen“ bzw. „schweren Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern“ führten zum Studienabbruch. Daher kann bei diesem Endpunkt auf eine Sensitivitätsanalyse verzichtet werden.

QUEST

Für den primären Endpunkt „Jährliche Rate der schweren Asthmaexazerbationen“ werden folgende, im Studienprotokoll prädefinierte, Sensitivitätsanalysen dargestellt:

- Pattern mixed model by multiple imputation (PMM-MI)
- Pattern mixed model by control-based multiple imputation (PMM-CBMI)

Für den ko-primären Endpunkt „Veränderung des FEV1“ wird außerdem die prädefinierte Sensitivitätsanalyse Pattern mixed model by multiple imputation (PMM-MI) dargestellt.

Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wird außerdem eine posthoc Sensitivitätsanalyse dargestellt, die die Ereignisse „schwere Exazerbation“ oder „schwere Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern“ ausschließt. Keine der aufgetretenen „schweren Exazerbationen“ bzw. „schweren Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern“ führten zum Studienabbruch. Daher kann bei diesem Endpunkt auf eine Sensitivitätsanalyse verzichtet werden.

VENTURE

Für den primären Endpunkt „Prozentuale OCS-Reduktion“ werden folgende, im Studienprotokoll prädefinierte, Sensitivitätsanalysen dargestellt:

- Pattern mixed model by control-based multiple imputation (PMM-MI)
- Worse of the last two observations carried forward (WOCF)
- Rank analysis of covariance (Rank-ANCOVA)
- Analyse nach Ausschluss der Patienten mit schweren Protokollverletzungen

Für die wichtigsten sekundären Endpunkte, die in Zusammenhang mit der OCS Reduktion stehen (Anteil der Patienten mit mindestens 50% OCS-Reduktion sowie Anteil der Patienten, bei denen die OCS-Dosis auf 5 mg/Tag gesenkt werden kann), werden folgende, im Studienprotokoll prädefinierte, Sensitivitätsanalysen dargestellt:

- Pattern mixed model by control-based multiple imputation (PMM-MI)
- Patienten mit Studienabbruch gewertet als Non-Responder

Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wird außerdem eine posthoc Sensitivitätsanalyse dargestellt, die die Ereignisse „schwere Exazerbation“ oder „schwere Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert“ ausschließt. Keine der aufgetretenen „schweren Exazerbationen“ bzw. „schweren Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern“ führten zum Studienabbruch. Daher kann hier auf eine Sensitivitätsanalyse verzichtet werden.

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.

4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen

Im Studienprotokoll sind umfangreiche Subgruppenanalysen a priori für Endpunkte der Wirksamkeit und Verträglichkeit definiert. Dabei handelt es sich um Subgruppenmerkmale in den folgenden Kategorien:

- Demographische und allgemeine Charakteristika
- Krankheitscharakteristika
- Medizinische Vorgeschichte und Komorbiditäten

Die folgende Übersicht zeigt alle a priori durchgeführten Subgruppenanalysen. Posthoc durchgeführte Subgruppen sind in kursiver Schreibweise eingefügt.

Tabelle 4-6: Übersicht über die Subgruppen für patientenrelevante Endpunkte.

Subgruppenmerkmal	Subgruppen DRI12544	Subgruppen QUEST	Subgruppen VENTURE
Demographische und allgemeine Charakteristika			
Alter	18-65 Jahre 65–75 Jahre ≥ 75 Jahre	< 18 Jahre 18-64 Jahre ≥ 65 Jahre	
Alter I	< 40 Jahre ≥ 40 Jahre	< 18 Jahre 18 - 40 Jahre ≥ 40 Jahre	< 40 Jahre ≥ 40 Jahre
Alter II	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre	-	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Alter III	-	< 18 ≥ 18	-
Geschlecht	Männlich	Männlich	Männlich

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppenmerkmal	Subgruppen DRI12544	Subgruppen QUEST	Subgruppen VENTURE
Demographische und allgemeine Charakteristika			
	Weiblich	Weiblich	Weiblich
Rasse	kaukasisch asiatisch/orientalisch	kaukasisch schwarz asiatisch/orientalisch andere	kaukasisch andere
Ethnie	-	hispanisch nicht-hispanisch	-
Region	Asien Osteuropa Lateinamerika Westliche Länder	Asien Osteuropa Lateinamerika Westliche Länder	Osteuropa Lateinamerika Westliche Länder
Gebiet	-	Nordamerika EU Rest der Welt	EU Rest der Welt
Gewicht I	-	< 70 kg ≥ 70 bis < 90 kg ≥ 90 kg	< 70 kg ≥ 70 bis < 90 kg ≥ 90 kg
Gewicht II	< 60 ≥ 60 kg	< 60 ≥ 60 kg	-
Gewicht III	≤ 90 kg > 90 kg	-	-
BMI I	< 25 kg/m ² ≥ 25 bis < 30 kg/m ² ≥ 30 kg/m ²	< 25 kg/m ² ≥ 25 bis < 30 kg/m ² ≥ 30 kg/m ²	< 25 kg/m ² ≥ 25 bis < 30 kg/m ² ≥ 30 kg/m ²
BMI II	< 30 kg/m ² ≥ 30 kg/m ²	-	-
Krankheitscharakteristika			
Eosinophile I (EOS I)	< 150 Zellen/μl ≥ 150 Zellen/μl	< 150 Zellen/μl ≥ 150 Zellen/μl	< 150 Zellen/μl ≥ 150 Zellen/μl
Eosinophile II (EOS II)	< 300 Zellen/μl ≥ 300 Zellen/μl	< 300 Zellen/μl ≥ 300 Zellen/μl	< 300 Zellen/μl ≥ 300 Zellen/μl
Asthmaexazerbationen	1 > 1	1 > 1	≤ 1 > 1
FEV1 I (Baseline)	≤ 1,75 L > 1,75 L	≤ 1,75 L > 1,75 L	≤ 1,75 L > 1,75 L
FEV1 II (Baseline)	≤ Median > Median	-	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppenmerkmal	Subgruppen DRI12544	Subgruppen QUEST	Subgruppen VENTURE
Demographische und allgemeine Charakteristika			
%FEV1 des Sollwertes zu (Baseline)	< 60% 60% - 80%	< 60% 60% - 90%	-
%FEV1 des Sollwertes zu (Baseline)	< 60% ≥ 60%	< 60% ≥ 60%	< 60% ≥ 60%
ACQ-5	≤ 2 > 2	≤ 2 > 2	≤ 2 > 2
Periostin (ng/ml; baseline)	< median ≥ median	< median ≥ median	< median ≥ median
FeNO	-	< 25 ppb ≥ 25 ppb - < 50 ppb ≥ 50 ppb	< 25 ppb ≥ 25 ppb - < 50 ppb ≥ 50 ppb
Medizinische Vorgeschichte und Komorbiditäten			
OCS-Dosis (Baseline)	-	-	≤ 10 mg/Tag > 10 mg/Tag
ICS-Dosis (Baseline)	mitteldosiert hochdosiert	mitteldosiert hochdosiert	-
Begleittherapie I (Baseline)	-	ICS + LABA ICS + LABA + LTRA andere	-
Begleittherapie II (Baseline)	-	ICS + LABA + ein weiterer Controller andere	-
ehemaliger Raucher	Ja Nein	Ja Nein	Ja Nein
Atopische Erkrankungen	Ja Nein	Ja Nein	Ja Nein
Alter bei erstmaliger Asthmaerkrankung	< 18 Jahre 18-40 Jahre >40 Jahre	< 18 Jahre 18-40 Jahre >40 Jahre	< 18 Jahre 18-40 Jahre >40 Jahre
<i>Post-hoc durchgeführte Subgruppen sind in kursiver Schreibweise eingefügt.</i>			

4.2.5.5.2 Methodik der Subgruppenanalysen

Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wird eine Prüfung des Heterogenitäts-p-Wertes vorgenommen. Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es jedoch zu beachten, dass gemäß der Definitionen des p-Wertes unter Unabhängigkeit durchschnittlich 5% der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch-positiven Ergebnis führen.

Subgruppenanalysen werden durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Patienten enthält oder mindestens 10 Ereignisse in die Analyse eingehen. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis wird für die Endpunkte UESI und UE mit einem Unterschied von $\geq 5\%$ auf SOC (System Organ Class)- und PT (Preferred Term)-Ebene zwischen den Behandlungsgruppen auf eine Subgruppenanalyse verzichtet, da unter diesen Bedingungen keine validen Schlussfolgerungen möglich sind.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Im Falle signifikanter Interaktionen (Signifikanzniveau $<0,05$) werden Ergebnisse getrennt für die entsprechenden Subgruppen dargestellt (vgl. Abschnitt 4.1.1.1.1). Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, werden keine nach Subgruppen getrennten Ergebnisse dargestellt.

Für Subgruppenergebnisse, die in der Analyse der ICShigh-Populationen der Studien DRI12544 und QUEST durch den Heterogenitätstest mit einem p-Wert unter 0,05 auffielen, werden – sofern möglich – Meta-Analysen dargestellt. Zusätzlich werden Meta-Analysen für Subgruppen dargestellt, bei denen der p-Wert des Heterogenitätstests in den ICShigh-Populationen beider Studien unter 0,1 liegt um mögliche Interaktionen zu identifizieren, die lediglich durch die meta-analytische Zusammenfassung der Studien sichtbar werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. 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

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich 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.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

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.[27-30]Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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.*

Die Möglichkeit, einen indirekten Vergleich mit Dupilumab durchzuführen, wurde für die Antikörper Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab in Betracht gezogen. Die drei Antikörper wurden für die Therapie im Anwendungsgebiet eosinophiles Asthma bereits vom G-BA nutzenbewertet. Für alle drei Antikörper stellte der G-BA einen geringen Zusatznutzen für Patienten fest, die regelmäßig mit OCS behandelt werden, bzw. für Patienten, für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind [20, 31, 32]. Die

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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.

Antikörper Reslizumab und Benralizumab wurden dabei erst nach Änderung der zVT im Mai 2019 in die zVT aufgenommen.

Prinzipiell sind die pivotalen, in den jeweiligen Nutzendossiers dargestellten Studien geeignet, um einen indirekten Vergleich mit Dupilumab durchzuführen. Für Mepolizumab sind dies die Studien MENSA und SIRIUS, für Reslizumab die Studien C38072/3082 und C38072/3083 und für Benralizumab die Studien SIROCCO, CALIMA und ZONDA. Da bei den in den Dossiers dargestellten Patientenpopulationen jeweils Anpassungen für die deutsche Nutzenbewertung (hinsichtlich zVT und zulassungsrelevanter Patientenpopulation) vorgenommen wurden, stellen die im Dossier dargestellten Daten die am besten geeignete Evidenz dar.

Die Studien wurden hinsichtlich des Designs und der Brückenkomparatoren, der Ein- und Ausschlusskriterien, sowie der Patientencharakteristika auf die Eignung für einen indirekten Vergleich geprüft. Die methodischen Ansprüche zur Durchführung eines indirekten Vergleiches konnten jedoch durch keine der identifizierten Studien umgesetzt werden (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.3).

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 im Anwendungsgebiet

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Phase 2a					
ACT11457	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Dupilumab 300 mg, q2w Placebo
Phase 2b					
DRI12544	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Dupilumab 200 mg, q2w nach 400 mg Anfangsdosis Dupilumab 300 mg, q2w nach 600 mg Anfangsdosis Dupilumab 200 mg, q4w nach 400 mg Anfangsdosis Dupilumab 300 mg, q4w nach 600 mg Anfangsdosis Placebo
Phase 3					
EFC13579 QUEST	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Dupilumab 200 mg, q2w nach 400 mg Anfangsdosis Dupilumab 300 mg, q2w nach 600 mg Anfangsdosis Placebo
EFC13691 VENTURE	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	Dupilumab 300 mg, q2w nach 600 mg Anfangsdosis Placebo
LTS12551 TRAVERSE	ja	ja	laufend	48 oder 96 Wochen	Dupilumab 300 mg, q2w
PDY14192 EXPEDITION	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Dupilumab 300 mg, q2w Placebo
EFC13995	nein	ja	laufend	24 Wochen	Dupilumab 300 mg, q2w Placebo
LPS15023 (Long-term Follow-up)	nein	ja	laufend	Studiendauer bis zur Zulassung oder maximal 144 Wochen nach erstmaliger Behandlung	Dupilumab 300 mg, q2w

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. 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 Studienstatus ist auf dem Stand von 05.07.2019.

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
ACT11457	Studiendauer zu kurz
PDY14192	Studiendauer zu kurz
EFC13995	es liegen keine Ergebnisse vor
TRAVERSE	keine RCT
LPS15023	keine RCT

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. h. 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.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

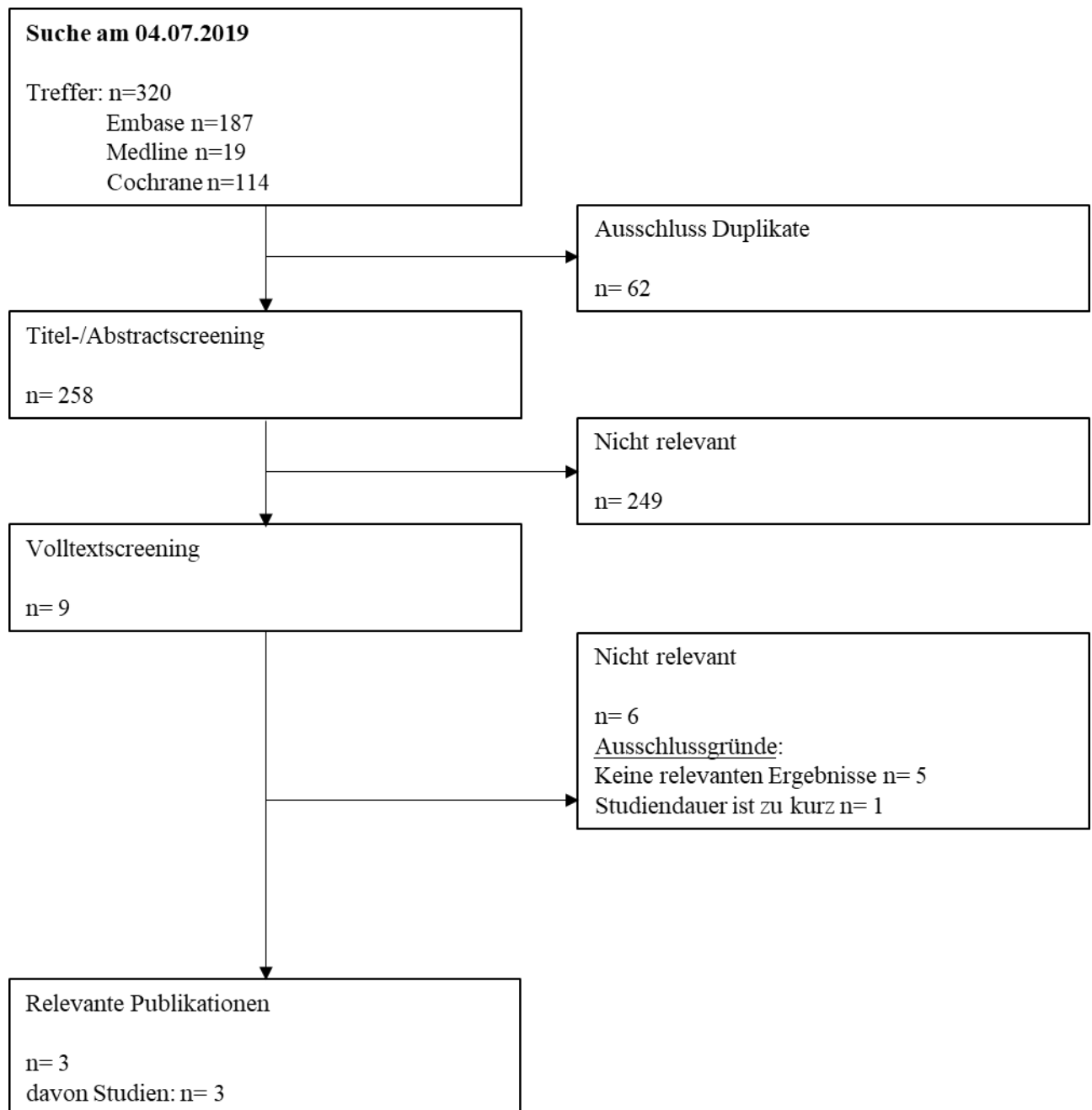


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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)
DRI12544	clinicaltrials.gov[33] ICTRP[34] EU-CTR [35]	ja	ja	abgeschlossen
QUEST	clinicaltrials.gov[36] ICTRP [37, 38] EU-CTR [39] PharmNetBund [40]	ja	ja	abgeschlossen
VENTURE	clinicaltrials.gov[41] ICTRP [42, 43] EU-CTR [44]	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. h. 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.

Die Information zur Studienregistersuche ist auf dem Stand vom 05.07.2019.

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 4.3.1.1.3) 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])
placebokontrolliert						
DRI12544	ja	ja	nein	ja [45]	ja [33-35]	ja Wenzel et al. 2016, [46]
EFC13579 QUEST	ja	ja	nein	ja [47]	ja [36-40]	ja Castro et al. 2018 [48]
EFC13691 VENTURE	ja	ja	nein	ja [49]	ja [41-44]	ja Rabe et al. 2018 [50]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.1 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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 <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DRI12544	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, placebokontrolliert	<u>ITT-Population</u> Erwachsene Patienten mit schwerem Asthma, die mit mittel- bis hochdosierten ICS und einem weiteren Controller (LABA) behandelt werden <u>ICShigh-Population</u> Erwachsene Patienten mit schwerem Asthma, die mit hochdosierten ICS und einem weiteren Controller (LABA) behandelt werden	<u>Dupilumab-Gruppe 1</u> (n= 157) ^a Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 300 mg Dupilumab subkutan <u>Dupilumab-Gruppe</u> <u>2: (n= 150)</u> Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 200 mg Dupilumab subkutan <u>Dupilumab-Gruppe</u> <u>3: (n= 157)^a</u> Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 300 mg Dupilumab subkutan oder Placebo subkutan jeweils alternierend (entspricht	<u>Screening Phase:</u> 14 – 21 Tage <u>Behandlungsphase:</u> 24 Wochen <u>Follow-up-Phase:</u> 16 Wochen	<u>Ort der</u> <u>Durchführung:</u> Weltweit in 15 Ländern mit insgesamt 174 Zentren (Argentinien, Australien, Chile, Frankreich, Italien, Japan, Mexiko, Polen, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien, Türkei, Ukraine, USA) <u>Studienzeitraum:</u> 06/2013 – 04/2015	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des FEV1 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Asthmaexazerbationen , Lungenfunktion, LOAC-Ereignisse, Notfallmedikation, Asthmasymptom- score, EQ-5D VAS, ACQ-5, AQLQ <u>Sicherheitsendpunkte:</u> Unerwünschte Ereignisse (UE) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Unerwünschte Ereignisse die zum Tod führen (Mortalität) Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>Dupilumab alle 4 Wochen)</p> <p><u>Dupilumab-Gruppe 4: (n= 154)^a</u> Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 200 mg Dupilumab subkutan oder Placebo subkutan jeweils alternierend (entspricht Dupilumab alle 4 Wochen)</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> (n= 158) Anfangsdosis mit Placebo subkutan, danach alle zwei Wochen Placebo subkutan</p>						
QUEST	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, placebokontrolliert	<p><u>ITT-Population</u> Patienten ab12 Jahren mit schwerem Asthma, die mit mittel- bis hochdosierten ICS und einem oder zwei weiteren Controllern behandelt werden</p> <p><u>ICShigh-Population</u> Patienten ab12 Jahren mit schwerem</p>	<p><u>Dupilumab-Gruppe 1 (n= 633)^a</u> Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 300 mg Dupilumab subkutan (2,0 ml)</p> <p><u>Dupilumab-Gruppe 2: (n= 631)</u> Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab</p>	<p><u>Screening Phase:</u> 3 – 5 Wochen</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> 52 Wochen</p> <p><u>Follow-up-Phase:</u> 12 Wochen oder: Eintritt in die Langzeit-Sicherheitsstudie</p>	<p><u>Ort der Durchführung:</u> Weltweit in 22 Ländern mit insgesamt 331 Zentren. (Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Ungarn, Italien,</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des FEV1</p> <p>Jährliche Rate schwerer Exazerbationen</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Asthmaexazerbationen , Lungenfunktion, LOAC-Ereignisse, Notfallmedikation, Asthmasymptom-</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Asthma, die mit hochdosierten ICS und einem weiteren Controller behandelt werden	subkutan, danach alle zwei Wochen 200 mg Dupilumab subkutan (1,14 ml)	EFC13579 (TRAVERSE)	Japan, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Polen, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien, Taiwan, Türkei, Ukraine, USA)	score, EQ-5D VAS, ACQ-5, AQLQ <u>Sicherheitsendpunkte:</u> Unerwünschte Ereignisse (UE) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Unerwünschte Ereignisse die zum Tod führen (Mortalität) Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
		<u>Kontrollgruppe 1:</u> (n= 321) ^a Anfangsdosis mit Placebo subkutan, danach alle zwei Wochen Placebo subkutan (2,0 ml)		<u>Studienzeitraum:</u> 04/2015 – 11/2017		
		<u>Kontrollgruppe 2:</u> (n= 317) Anfangsdosis mit Placebo subkutan, danach alle zwei Wochen Placebo subkutan (1,4 ml)				
VENTURE	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, placebokontrolliert	<u>ITT-Population</u> Patienten ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, die mit hochdosierten ICS, einem oder zwei weiteren Controllern, sowie OCS-Erhaltungstherapie behandelt werden <u>EOShigh-Teilpopulation</u> Patienten ab 12 Jahren mit schwerem	<u>Dupilumab-Gruppe</u> (n= 103) Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 300 mg Dupilumab subkutan <u>Kontrollgruppe:</u> (n= 107) Anfangsdosis mit Placebo subkutan, danach alle zwei Wochen Placebo subkutan	<u>Screening Phase/ OCS-Optimierungsphase:</u> bis zu 10 Wochen <u>Behandlungsphase/ OCS-Reduktionsphase:</u> 24 Wochen unterteilt in: - Induktionsphase (4 Wochen)	<u>Ort der Durchführung:</u> Weltweit in 17 Ländern mit insgesamt 68 Zentren. (Argentinien, Belgien, Brasilien, Chile, Ungarn, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Niederlande, Polen, Rumänien,	<u>Primärer Endpunkt:</u> OCS-Reduktion <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OCS-Reduktion, Asthmaexazerbationen, Lungenfunktion, Notfallmedikation, Asthmasymptom-score, EQ-5D VAS, ACQ-5, AQLQ

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>Asthma und einem Eosinophilenwert von ≥ 150 Zellen/μl, die mit hochdosierten ICS, einem oder zwei weiteren Controllern, sowie OCS-Erhaltungstherapie behandelt werden</p> <p><u>FeNOhigh-Teilpopulation</u></p> <p>Patienten ab 12 Jahren mit schwerem Asthma und FeNO-Werten von ≥ 25 ppb, die mit hochdosierten ICS, einem oder zwei weiteren Controllern, sowie OCS-Erhaltungstherapie behandelt werden</p>	<p>- Reduktionsphase (16 Wochen)</p> <p>- Erhaltungsphase (4 Wochen)</p> <p><u>Follow-up-Phase:</u> 12 Wochen oder: Eintritt in die Langzeit-Sicherheitsstudie EFC13579 (TRAVERSE)</p>	<p>Russland, Spanien, Ukraine, USA)</p> <p><u>Studienzeitraum:</u> 10/2015 – 09/2017</p>
<p>a: Der Studienarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den folgenden Tabellen nicht mehr dargestellt.</p>		

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

Studie	Intervention Dupilumab	Kontrolle	Vorbehandlung Begleitmedikation
DRI12544	<p>Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 200 mg Dupilumab subkutan</p> <p>Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 200 mg Dupilumab subkutan oder Placebo subkutan jeweils alternierend (entspricht Dupilumab alle 4 Wochen)</p>	<p>Anfangsdosis Placebo subkutan zu Tag 1, danach alle 2 Wochen Placebo subkutan</p>	<p>Erlaubte Begleitmedikation während der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICS/LABA Kombinationsprodukte: Mometason /Formoterol Budesonid/ Formoterol Flutikasonpropionat/ Salmeterol • Salbutamol/Albuterol • Levsalbutamol/Levalbuterol • Leukotrienrezeptorantagonisten^a • Allergen-Immuntherapie^b • Antihistamine • okulare oder intranasale Kortikosteroide^a <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation während der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systemische Kortikosteroide, außer zur Behandlung einer Asthmaexazerbation • Methylxanthine • Lipoxygenase Inhibitoren • Cromone • Anti-IgE-Antikörper • Biologika • Methotrexat • Neubeginn einer Allergen-Immunotherapie • intravenöse Immunglobulintherapie
QUEST	<p>Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 200 mg Dupilumab subkutan (1,14 ml)</p>	<p>Anfangsdosis mit Placebo subkutan, danach alle zwei Wochen Placebo subkutan (2,0 ml)</p> <p>Anfangsdosis mit Placebo subkutan, danach alle zwei Wochen Placebo subkutan (1,4 ml)</p>	<p>Erlaubte Begleitmedikation während der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICS • LABA • LAMA • Leukotrienrezeptorantagonisten • Methylxanthine • Salbutamol/Albuterol • Levsalbutamol/Levalbuterol • Antihistamine • topische, okulare oder intranasale Kortikosteroide

	<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation während der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systemische Kortikosteroide, außer zur Behandlung einer Asthmaexazerbation • Anti-IgE-Antikörper • Biologika • Immunsuppressiva • Allergen-Immunotherapie • intravenöse Immunglobulintherapie • Lebendimpfstoffe 		
<p>VENTURE</p>	<p>Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 300 mg Dupilumab subkutan</p>	<p>Anfangsdosis mit Placebo subkutan, danach alle zwei Wochen Placebo subkutan</p>	<p>Erlaubte Begleitmedikation während der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OCS (nach dem im Studienprotokoll festgelegten Titrationsschema) • ICS • LABA • LAMA • Leukotrienrezeptorantagonisten • Methylxanthine • Salbutamol/Albuterol • Levsalbutamol/Levalbuterol • Antihistamine • topische, okulare oder intranasale Kortikosteroide <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation während der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-IgE-Antikörper • Biologika • Immunsuppressiva • Bronchiale Thermoplastie • Beta-Blocker • Allergen-Immunotherapie • intravenöse Immunglobulintherapie • Lebendimpfstoffe
<p>a: bei stabiler Dosis für ≥ 30 Tage vor Visite 1. b: bei stabiler Dosis für ≥ 3 Monate vor Visite 1.</p>			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der ICShigh-Populationen der DRI12544- und QUEST-Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	DRI12544		QUEST	
	ICShigh-Population		ICShigh-Population	
Patientencharakteristika	Dupilumab 200 mg	Placebo	Dupilumab 200 mg	Placebo
N	75	77	317	172
Demographie und Patientencharakteristika				
Alter (Jahre)				
MW (SD)	54,0 (11,6)	50,3 (10,9)	49,5 (13,8)	48,9 (14,1)
Geschlecht (%)				
weiblich	43 (57,3)	54 (70,1)	199 (62,8)	110 (64,0)
männlich	32 (42,7)	23 (29,9)	118 (37,2)	62 (36,0)
Rasse n (%)				
kaukasisch	65 (86,7)	59 (76,6)	272 (85,8)	147 (85,5)
schwarz	3 (4,0)	5 (6,5)	13 (4,1)	8 (4,7)
asiatisch	6 (8,0)	11 (14,3)	30 (9,5)	15 (8,7)
amerikanische Ureinwohner	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
andere	0 (0,0)	2 (2,6)	2 (0,6)	1 (0,6)
Ethnie n (%)				
hispanisch	21 (28,0)	21 (27,3)	98 (30,9)	47 (27,3)
nicht-hispanisch	54 (72,0)	56 (72,7)	219 (69,1)	125 (72,7)
Größe (cm)				
[MW (SD)]	164,45 (9,47)	163,19 (8,79)	164,64 (9,86)	164,66 (9,69)
Gewicht (kg)				
[MW (SD)]	81,84 (16,94)	77,53 (18,06)	81,53 (18,62)	83,90 (20,33)
BMI (kg/m²)				
[MW (SD)]	30,18 (5,34)	29,06 (5,95)	30,11 (6,64)	30,92 (7,11)
Region^b n (%)				
Asien	6 (8,0)	10 (13,0)	25 (7,9)	14 (8,1)
Lateinamerika	21 (28,0)	23 (29,9)	102 (32,2)	52 (30,2)
Osteuropa	19 (25,3)	17 (22,1)	75 (23,7)	36 (20,9)
Westliche Staaten	29 (38,7)	27 (35,1)	115 (36,3)	70 (40,7)
Territorium^c				
Nordamerika	NE	NE	79 (24,9)	47 (27,3)
EU	NE	NE	46 (14,5)	27 (15,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	DRI12544		QUEST	
	ICSHigh-Population		ICSHigh-Population	
Patientencharakteristika	Dupilumab 200 mg	Placebo	Dupilumab 200 mg	Placebo
N	75	77	317	172
Rest der Welt	NE	NE	192 (60,6)	98 (57,0)
Atemwegs- und andere Krankheitsmerkmale				
Alter bei erstmaliger Erkrankung (Jahre) [MW (SD)]	27,81 (18,12)	26,04 (18,65)	27,8 (18,7)	27,6 (18,8)
Zeit seit erstmaliger Diagnose (Jahre) [MW (SD)]	26,17 (16,89)	24,33 (18,05)	21,71 (15,59)	21,33 (15,43)
Zeit seit erstmaliger Diagnose von mittelschwerem bis schwerem Asthma (Jahre) [MW (SD)]	15,47 (16,10)	12,80 (12,60)	NE	NE
Raucherstatus zum Studieneintritt n (%)				
ehemaliger Raucher	11 (14,7)	17 (22,1)	76 (24,0)	35 (20,3)
Nichtraucher	64 (85,3)	60 (77,9)	241 (76,0)	137 (79,7)
Einstellen vor Screening (Jahre) [MW (SD)]	20,88 (15,40)	16,85 (9,89)	17,60 (12,83)	15,70 (12,88)
Packungsjahre [MW (SD)]	2,09 (1,57)	4,89 (2,92)	4,12 (2,69)	4,05 (2,94)
Lungenfunktion				
Prä-Bronchodilatator FEV1 zu Baseline (L) [MW (SD)]	1,73 (0,54)	1,70 (0,50)	1,69 (0,56)	1,74 (0,55)
Prä-Bronchodilatator FEV1 -Sollwert zu Baseline (%) [MW (SD)]	59,45 (11,45)	58,97 (10,79)	56,38 (13,48)	58,10 (12,77)
Post-Bronchodilatator FEV1 zu Baseline (L) [MW (SD)]	NE	NE	2,06 (0,69)	2,11 (0,62)
FEV1 Reversibilität zu Baseline (%) [MW (SD)]	25,61 (19,02)	25,79 (12,12)	28,23 (23,58)	23,57 (15,65)
Asthmasymptomscore				
AM PEF zu Baseline (L/min) [MW (SD)]	NE	NE	272,42 (111,01)	286,76 (111,49)
PM PEF zu Baseline (L/min)	NE	NE	282,75 (111,18)	298,77 (110,84)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	DRI12544		QUEST	
	ICSHigh-Population		ICSHigh-Population	
Patientencharakteristika	Dupilumab 200 mg	Placebo	Dupilumab 200 mg	Placebo
N	75	77	317	172
[MW (SD)]				
AM Symptomscore zu Baseline	NE	NE	1,21 (0,90)	1,20 (0,81)
PM Symptomscore zu Baseline	NE	NE	1,35 (0,89)	1,33 (0,81)
Nächtliches Erwachen innerhalb 24 h zu Baseline	NE	NE	0,66 (1,08)	0,55 (0,83)
Asthmaexazerbationen				
Zeit seit der letzten schweren Asthmaexazerbation vor Studienbeginn (Monate) [MW (SD)]	NE	NE	5,35 (2,83)	5,27 (3,08)
Anzahl der schweren Asthmaexazerbationen des letzten Jahres [MW (SD)]	2,19 (1,75)	2,57 (2,72)	2,24 (2,11)	2,26 (1,77)
1 [n (%)]	35 (46,7)	34 (44,2)	144 (45,4)	73 (42,4)
2 [n (%)]	15 (20,0)	18 (23,4)	91 (28,7)	51 (29,7)
3 [n (%)]	15 (20,0)	10 (13,0)	41 (12,9)	22 (12,8)
≥ 4 [n (%)]	10 (13,3)	15 (19,5)	41 (12,9)	26 (15,1)
Anzahl der Asthmaexazerbationen die eine Hospitalisierung oder Notfallbehandlung erfordern innerhalb des vorhergehenden Jahres				
[MW (SD)]	0,65 (1,02)	0,77 (1,56)	0,82 (1,69)	0,63 (1,17)
0 [n (%)]	45 (60,0)	49 (63,6)	199 (62,8)	110 (64,3)
1 [n (%)]	20 (26,7)	15 (19,5)	65 (20,5)	37 (21,6)
2 [n (%)]	3 (4,0)	7 (9,1)	23 (7,3)	15 (8,8)
3 [n (%)]	5 (6,7)	2 (2,6)	13 (4,1)	3 (1,8)
≥ 4 [n (%)]	2 (2,7)	4 (5,2)	17 (5,4)	6 (3,5)
ACQ-Score				
ACQ-5 Score zu Baseline [MW (SD)]	2,88 (0,74)	2,82 (0,82)	2,90 (0,87)	2,82 (0,76)
ACQ-7 Score zu Baseline [MW (SD)]	NE	NE	3,02 (0,76)	2,94 (0,67)
AQLQ				
AQLQ Gesamtscore zu Baseline [MW (SD)]	3,91 (1,16)	3,84 (1,06)	4,18 (1,10)	4,15 (1,05)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	DRI12544		QUEST	
	ICSHigh-Population		ICSHigh-Population	
Patientencharakteristika	Dupilumab 200 mg	Placebo	Dupilumab 200 mg	Placebo
N	75	77	317	172
Eosinophile				
Eosinophilenanzahl zu Baseline (GIGA/L) [MW (SD)]	0,38 (0,34)	0,39 (0,37)	0,35 (0,33)	0,38 (0,37)
Eosinophilengruppe (GIGA/L)				
< 0,15 [n (%)]	NE	NE	93 (29,4)	46 (26,7)
≥ 0,15- < 0,3 [n (%)]	NE	NE	95 (30,1)	46 (26,7)
< 0,2 [n (%)]	28 (37,3)	20 (26,0)	NE	NE
0,2-0,299 [n (%)]	10 (13,3)	22 (28,6)	NE	NE
≥ 0,3 [n (%)]	37 (49,3)	35 (45,5)	128 (40,5)	80 (46,5)
IgE				
Gesamt IgE zu Baseline [IU/ml]	366,51 (537,38)	399,23 (574,90)	456,63 (830,14)	357,10 (522,85)
Periostin (Shino-Test)				
Periostin [ng/ml]	95,33 (44,86)	101,21 (48,79)	74,93 (33,61)	76,07 (34,86)
FeNO				
FeNO [ppb]	33,40 (26,37)	35,34 (28,38)	31,62 (33,27)	30,73 (23,81)
Aspirin oder NSAID Hypersensitivität				
Ja [n (%)]	NE	NE	28 (8,8)	13 (7,6)
Ongoing condition [n (%)]	NE	NE	27 (8,5)	12 (7,0)
Andere Erhaltungstherapie (Controller)				
LABA [n (%)]	NE	NE	311 (98,1)	168 (97,7)
LAMA [n (%)]	NE	NE	28 (8,8)	17 (9,9)
LTRA [n (%)]	NE	NE	96 (30,3)	53 (30,8)
Methylxanthine [n (%)]	NE	NE	18 (5,7)	7 (4,1)
Kombinationstherapien				
ICS/LABA [n (%)]	NE	NE	189 (59,6)	99 (57,6)
ICS/LABA/LAMA [n (%)]	NE	NE	19 (6,0)	13 (7,6)
ICS/LABA/LTRA [n (%)]	NE	NE	81 (25,6)	47 (27,3)
andere [n (%)]	NE	NE	14 (4,4)	7 (4,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	DRI12544		QUEST	
	ICShigh-Population		ICShigh-Population	
Patientencharakteristika	Dupilumab 200 mg	Placebo	Dupilumab 200 mg	Placebo
N	75	77	317	172
Atopische Krankheitsgeschichte zu Baseline				
Ja [n (%)]	55 (73,3)	61 (80,3)	257 (81,1)	147 (85,5)
Atopische Erkrankung zu Baseline [n (%)]				
Atopische Dermatitis	5 (6,7)	8 (10,5)	29 (9,1)	24 (14,0)
Allergische Konjunktivitis	10 (13,3)	13 (17,1)	54 (17,0)	27 (15,7)
Allergische Rhinitis	45 (60,0)	52 (68,4)	214 (67,5)	122 (70,9)
Chronische Rhinosinosis	9 (12,0)	9 (11,8)	-	-
Nasale Polypen	19 (25,3)	7 (9,2)	-	-
Eosinophile Ösophagitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Nahrungsmittelallergie	8 (10,7)	7 (9,2)	26 (8,2)	16 (9,3)
Nesselsucht	2 (2,7)	7 (9,2)	17 (5,4)	12 (7,0)
Gesamt-IgE \geq 100 IE/ml und mindestens ein aeroantigenspezifischer IgE \geq 0,35 kU/l				
Ja [n (%)]	NB	NB	9 (42,9)	11 (47,8)
NE: nicht erhoben a: schwarz oder afro-amerikanisch; amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas; Ureinwohner Hawaiis oder der pazifischen Inseln b: DRI12544: Asien: Japan und Südkorea; Lateinamerika: Argentinien, Chile und Mexiko; Osteuropa: Polen, Russland, Türkei und Ukraine; Westliche Staaten: USA, Südafrika, Frankreich, Italien, Spanien, Neuseeland und Australien; QUEST: Asien: Japan, Südkorea und Taiwan, Lateinamerika: Argentinien, Brasilien, Kolumbien, Chile und Mexiko; Osteuropa: Ungarn, Polen, Russland, Türkei und Ukraine; Westliche Staaten: Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Sydafrika, Spanien Großbritannien und USA c: QUEST: Nordamerika: Kanada und USA; EU: Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Polen, Spanien, Großbritannien; Rest der Welt: Argentinien, Australien, Brasilien, Kolumbien, Chile, Japan, Mexiko, Russland, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Türkei und Ukraine				

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation der VENTURE-Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	ITT-Population		FeNOhigh-Teilpopulation		EOShigh-Teilpopulation	
Patientencharakteristika	Dupilumab 300 mg	Placebo	Dupilumab 300 mg	Placebo	Dupilumab 300 mg	Placebo
N	103	107	57	57	81	69
Demographie und Patientencharakteristika						
Alter (Jahre)						
MW (SD)	51,9 (12,5)	50,2 (12,8)	52,0 (12,9)	48,9 (13,0)	52,3 (11,4)	48,3 (13,5)
Geschlecht (%)						
weiblich	62 (60,2)	65 (60,7)	32 (56,1)	35 (61,4)	51 (63,0)	44 (63,8)
männlich	41 (39,8)	42 (39,3)	25 (43,9)	22 (38,6)	30 (37,0)	25 (36,2)
Rasse^a n (%)						
kaukasisch	97 (94,2)	100 (93,5)	54 (94,7)	53 (93,0)	77 (95,1)	63 (91,3)
schwarz	4 (3,9)	1 (0,9)	2 (3,5)	1 (1,8)	2 (2,5)	1 (1,4)
asiatisch	0 (0,0)	2 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (1,4)
amerikanischer Ureinwohner	0 (0,0)	2 (1,9)	0 (0,0)	2 (3,5)	0 (0,0)	2 (2,9)
Ureinwohner Hawaiis	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)
andere	1 (1,0)	2 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	2 (2,9)
Ethnie n (%)						
hispanisch	23 (22,3)	22 (20,6)	11 (19,3)	9 (15,8)	17 (21,0)	14 (20,3)
nicht-hispanisch	80 (77,7)	85 (79,4)	46 (80,7)	48 (84,2)	64 (79,0)	55 (79,7)
Größe (cm)						
MW (SD)	165,07 (10,02)	166,17 (9,27)	166,97 (10,08)	166,61 (9,05)	165,19 (10,08)	165,91 (8,85)
Gewicht (kg)						
MW (SD)	78,69 (16,93)	82,62 (19,71)	79,70 (17,80)	83,79 (19,07)	79,15 (16,80)	82,55 (19,65)
BMI (kg/m²)						
MW (SD)	28,88 (5,91)	29,77 (6,00)	28,61 (6,22)	30,09 (6,09)	28,99 (5,75)	29,84 (5,99)
Region^b n (%)						
Lateinamerika	29 (28,2)	28 (26,2)	14 (24,6)	12 (21,1)	23 (28,4)	18 (26,1)
Osteuropa	41 (39,8)	50 (46,7)	21 (36,8)	29 (50,9)	32 (39,5)	33 (47,8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten- charakteristika	ITT-Population		FeNOhigh- Teilpopulation		EOShigh- Teilpopulation	
	Dupi- lumab 300 mg	Placebo	Dupi- lumab 300 mg	Placebo	Dupi- lumab 300 mg	Placebo
N	103	107	57	57	81	69
Westliche Staaten	33 (32,0)	29 (27,1)	22 (38,6)	16 (28,1)	26 (32,1)	18 (26,1)
Atemwegs- und andere Krankheitsmerkmale						
Alter bei erstmaliger Erkrankung (Jahre) [MW (SD)]	31,2 (18,9)	31,6 (16,4)	32,7 (17,9)	30,1 (14,8)	31,9 (18,1)	30,2 (16,7)
Zeit seit erstmaliger Diagnose (Jahre) [MW (SD)]	20,76 (14,81)	19,17 (12,97)	19,31 (12,50)	18,85 (11,36)	20,47 (14,06)	18,17 (11,66)
Raucherstatus zum Studieneintritt n (%)						
ehemaliger Raucher	24 (23,3)	17 (15,9)	8 (14,0)	5 (8,8)	16 (19,8)	12 (17,4)
Nichtraucher	79 (76,7)	90 (84,1)	49 (86,0)	52 (91,2)	65 (80,2)	57 (82,6)
Einstellen vor Screening (Jahre) [MW (SD)]	13,99 (10,96)	16,98 (11,01)	15,58 (14,78)	17,97 (9,87)	14,28 (11,01)	17,91 (10,98)
Packungsjahre [MW (SD)]	4,83 (2,60)	4,17 (2,77)	4,59 (3,29)	5,56 (2,75)	4,79 (2,93)	4,58 (2,83)
Lungenfunktion						
Prä-Bronchodilatator FEV1 zu Baseline (L) [MW (SD)]	1,53 (0,53)	1,63 (0,61)	1,68 (0,55)	1,64 (0,59)	1,56 (0,55)	1,68 (0,61)
Prä-Bronchodilatator FEV1 -Sollwert zu Baseline (%) [MW (SD)]	51,64 (15,28)	52,69 (15,14)	55,25 (16,24)	52,23 (15,20)	52,12 (15,25)	53,83 (14,41)
Post-Bronchodilatator FEV1 zu Baseline (L) [MW (SD)]	1,83 (0,60)	1,89 (0,73)	1,95 (0,59)	1,91 (0,67)	1,86 (0,60)	1,99 (0,77)
FEV1 Reversibilität zu Baseline (L) [MW (SD)]	0,29 (0,31)	0,28 (0,32)	0,26 (0,30)	0,28 (0,33)	0,29 (0,32)	0,32 (0,35)
FEV1 Reversibilität zu Baseline (%) [MW (SD)]	20,58 (23,59)	18,39 (22,97)	17,68 (20,99)	19,68 (27,61)	21,43 (25,02)	19,49 (24,15)
Asthmasymptomscore						
AM PEF zu Baseline (L/min) [MW (SD)]	236,57 (100,21)	240,60 (115,50)	244,70 (97,69)	237,93 (112,77)	248,76 (100,82)	254,71 (119,91)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten- charakteristika	ITT-Population		FeNOhigh- Teilpopulation		EOShigh- Teilpopulation	
	Dupi- lumab 300 mg	Placebo	Dupi- lumab 300 mg	Placebo	Dupi- lumab 300 mg	Placebo
N	103	107	57	57	81	69
PM PEF zu Baseline (L/min) [MW (SD)]	251,79 (109,15)	256,12 (117,92)	262,57 (110,57)	254,30 (113,32)	267,88 (109,44)	272,42 (123,16)
AM Symptomscore zu Baseline	1,37 (0,93)	1,37 (0,92)	1,30 (0,89)	1,53 (0,98)	1,28 (0,90)	1,38 (0,95)
PM Symptomscore zu Baseline	1,50 (0,97)	1,52 (0,93)	1,41 (0,96)	1,68 (1,00)	1,42 (0,96)	1,53 (0,98)
Nächtliches Erwachen innerhalb 24 h zu Baseline	0,89 (1,41)	0,75 (1,07)	0,67 (0,84)	0,96 (1,27)	0,72 (0,94)	0,79 (1,20)
Asthmaexazerbationen						
Zeit seit der letzten schweren Asthmaexazerbation vor Studienbeginn (Monate) [MW (SD)]	10,77 (12,35)	9,12 (9,18)	11,62 (13,68)	9,57 (9,17)	11,53 (13,49)	9,79 (10,31)*
Anzahl der schweren Asthmaexazerbationen des letzten Jahres [MW (SD)]	2,01 (2,08)	2,17 (2,24)	2,02 (2,27)	1,96 (2,34)	1,99 (2,18)	2,09 (2,06)
0 [n (%)]	21 (20,4)	18 (16,8)	13 (22,8)	13 (22,8)	17 (21,0)	12 (17,4)
1 [n (%)]	29 (28,2)	31 (29,0)	16 (28,1)	17 (29,8)	24 (29,6)	19 (27,5)
2 [n (%)]	24 (23,3)	27 (25,2)	12 (21,1)	14 (24,6)	17 (21,0)	17 (24,6)
3 [n (%)]	12 (11,7)	17 (15,9)	7 (12,3)	8 (14,0)	12 (14,8)	13 (18,8)
≥ 4 [n (%)]	17 (16,5)	14 (13,1)	9 (15,8)	5 (8,8)	11 (13,6)	8 (11,6)
Anzahl der Asthmaexazerbationen die eine Hospitalisierung oder Notfallbehandlung erfordern innerhalb des vorhergehenden Jahres						
[MW (SD)]	1,04 (1,83)	1,00 (1,40)	1,18 (2,20)	0,81 (1,13)	1,00 (1,86)	0,99 (1,36)
0 [n (%)]	55 (53,4)	52 (48,6)	32 (56,1)	29 (50,9)	44 (54,3)	34 (49,3)
1 [n (%)]	26 (25,2)	29 (27,1)	12 (21,1)	17 (29,8)	21 (25,9)	17 (24,6)
2 [n (%)]	10 (9,7)	14 (13,1)	4 (7,0)	7 (12,3)	7 (8,6)	11 (15,9)
3 [n (%)]	4 (3,9)	6 (5,6)	4 (7,0)	3 (5,3)	4 (4,9)	3 (4,3)
≥ 4 [n (%)]	8 (7,8)	6 (5,6)	5 (8,8)	1 (1,8)	5 (6,2)	4 (5,8)
OCS Gebrauch						
Tägliche OCS-Dosis bei Visite 1 (mg/Tag) MD (SD)	11,79 (6,40)	11,83 (6,02)	11,70 (6,27)	12,41 (6,10)	11,86 (6,61)	11,49 (6,03)

Patienten- charakteristika	ITT-Population		FeNOhigh- Teilpopulation		EOShigh- Teilpopulation	
	Dupi- lumab 300 mg	Placebo	Dupi- lumab 300 mg	Placebo	Dupi- lumab 300 mg	Placebo
N	103	107	57	57	81	69
5 [n (%)]	20 (19,4)	20 (18,7)	10 (17,5)	10 (17,5)	17 (21,0)	15 (21,7)
<5 - ≤ 10 [n (%)]	49 (47,6)	53 (49,5)	28 (49,1)	24 (42,1)	36 (44,4)	33 (47,8)
<10 - ≤ 15 [n (%)]	15 (14,6)	15 (14,0)	8 (14,0)	12 (21,1)	14 (17,3)	10 (14,5)
<15 - ≤ 25 [n (%)]	15 (14,6)	18 (16,8)	9 (15,8)	10 (17,5)	10 (12,3)	10 (14,5)
> 25 [n (%)]	4 (3,9)	1 (0,9)	2 (3,5)	1 (1,8)	4 (4,9)	1 (1,4)
Optimierte OCS-Dosis zu Baseline (mg/Tag) [MW (SD)]	10,75 (5,90)	11,75 (6,31)	11,05 (6,12)	12,28 (6,22)	10,71 (6,04)	11,05 (6,11)
5 [n (%)]	25 (24,3)	18 (16,8)	13 (22,8)	9 (15,8)	20 (24,7)	16 (23,2)
<5 - ≤ 10 [n (%)]	44 (42,7)	48 (44,9)	25 (43,9)	20 (35,1)	36 (44,4)	29 (42,0)
<10 - ≤ 15 [n (%)]	19 (18,4)	24 (22,4)	9 (15,8)	18 (31,6)	14 (20,3)	13 (16,0)
<15 - ≤ 25 [n (%)]	13 (12,6)	14 (13,1)	9 (15,8)	9 (15,8)	9 (13,0)	10 (12,3)
> 25 [n (%)]	2 (1,9)	3 (2,8)	1 (1,8)	1 (1,8)	2 (2,5)	1 (1,4)
ACQ-Score						
ACQ-5 Score zu Baseline [MW (SD)]	2,42 (1,24)	2,58 (1,09)	2,25 (1,36)	2,71 (1,16)	2,34 (1,24)	2,49 (1,22)
Anteil an Patienten mit ACQ-5 Score zu Baseline von:						
≤ 2 [n (%)]	39 (38,2)	30 (28,0)	26 (45,6)	16 (28,1)	33 (41,3)	24 (34,8)
> 2 [n (%)]	63 (61,8)	77 (72,0)	31 (54,4)	41 (71,9)	47 (58,8)	45 (65,2)
ACQ-7 Score zu Baseline [MW (SD)]	2,70 (0,98)	2,81 (1,00)	2,45 (1,06)	2,93 (1,04)	2,64 (0,97)	2,71 (1,12)
AQLQ						
AQLQ Gesamtscore zu Baseline [MW (SD)]	4,38 (1,24)	4,31 (1,12)	4,55 (1,34)	4,24 (1,24)	4,41 (1,25)	4,37 (1,19)
Eosinophile						
Eosinophilenanzahl zu Baseline (GIGA/L) [MW (SD)]	0,37 (0,32)	0,33 (0,30)	0,41 (0,31)	0,39 (0,32)	0,45 (0,31)	0,46 (0,30)
Eosinophilengruppe						
< 0,15 [n (%)]	22 (21,4)	38 (35,5)	8 (14,0)	14 (24,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥0,15- < 0,3 [n (%)]	33 (32,0)	28 (26,2)	17 (29,8)	12 (21,1)	33 (40,7)	28 (40,6)
≥0,3 [n (%)]	48 (46,6)	41 (38,3)	32 (56,1)	31 (54,4)	48 (59,3)	41 (59,4)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	ITT-Population		FeNOhigh-Teilpopulation		EOShigh-Teilpopulation	
Patientencharakteristika	Dupilumab 300 mg	Placebo	Dupilumab 300 mg	Placebo	Dupilumab 300 mg	Placebo
N	103	107	57	57	81	69
IgE						
Gesamt IgE zu Baseline (IU/ml)	434,65 (654,54)	426,62 (881,22)	340,21 (536,95)	517,86 (977,85)	444,95 (666,60)	537,22 (1048,06)
Periostin (Shino-Test) (ng/ml)						
Periostin [MW (SD)]	78,88 (34,72)	69,10 (24,96)	84,76 (31,04)	73,67 (28,10)	83,12 (36,16)	71,86 (25,67)
FeNO (ppb)						
FeNO [MW (SD)]	35,55 (28,34)	39,62 (34,12)	52,00 (27,94)	59,74 (34,25)	36,88 (24,11)	42,26 (32,63)
Aspirin oder NSAID Hypersensitivität						
Ja [n (%)]	15 (14,6)	9 (8,4)	10 (17,5)	6 (10,5)	12 (14,8)	6 (8,7)
Ongoing condition [n (%)]	15 (14,6)	9 (8,4)	10 (17,5)	6 (10,5)	12 (14,8)	6 (8,7)
ICS/LABA Erhaltungstherapie zu Baseline						
Tägliche ICS-Dosis zu Baseline (µg) [MW (SD)]	1084,32 (573,08)	982,12 ^c (473,94)	1109,45 (701,35)	1056,76 ^c (586,91)	1107,57 (630,37)	990,25 ^c (486,14)
Andere Erhaltungstherapie (Controller)						
LABA [n (%)]	102 (99,0)	106 ^c (100)	57 (100)	56 ^c (100)	80 (98,8)	68 ^c (100)
LAMA [n (%)]	27 (26,2)	20 ^c (18,9)	14 (24,6)	8 ^c (14,3)	19 (23,5)	13 ^c (19,1)
LTRA [n (%)]	28 (27,2)	24 ^c (22,6)	16 (28,1)	17 ^c (30,4)	22 (27,2)	15 ^c (22,1)
Methylxanthine [n (%)]	6 (5,8)	13 ^c (12,3)	5 (8,8)	6 ^c (10,7)	4 (4,9)	9 ^c (13,2)
Kombinationstherapien						
ICS/LABA [n (%)]	43 (41,7)	49 ^c (46,2)	24 (42,1)	25 ^c (44,6)	36 (44,4)	31 ^c (45,6)
ICS/LABA/LAMA [n (%)]	24 (23,3)	19 ^c (17,9)	12 (21,1)	7 ^c (12,5)	17 (21,0)	12 ^c (17,6)
ICS/LABA/LTRA [n (%)]	25 (24,3)	23 ^c (21,7)	14 (24,6)	16 ^c (28,6)	20 (24,7)	14 ^c (20,6)
andere [n (%)]	7 (6,3)	14 ^c (13,2)	5 (8,8)	7 ^c (12,5)	5 (6,2)	10 ^c (14,7)
Atopische Krankheitsgeschichte zu Baseline						
Ja [n (%)]	74 (71,8)	77 (72,0)	38 (66,7)	46 (80,7)	59 (72,8)	51 (73,9)

Patienten- charakteristika	ITT-Population		FeNOhigh- Teilpopulation		EOShigh- Teilpopulation	
	Dupi- lumab 300 mg	Placebo	Dupi- lumab 300 mg	Placebo	Dupi- lumab 300 mg	Placebo
N	103	107	57	57	81	69
Atopische Erkrankung zu Baseline [n (%)]						
Atopische Dermatitis	8 (7,8)	8 (7,5)	2 (3,5)	5 (8,8)	7 (8,6)	7 (10,1)
Allergische Konjunktivis	13 (12,6)	3 (2,8)	5 (8,8)	0 (0,0)	11 (13,6)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	56 (54,4)	61 (57,0)	28 (49,1)	36 (63,2)	43 (53,1)	42 (60,9)
Eosinophile Ösophagitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nahrungsmittelallergie	9 (8,7)	10 (9,3)	7 (12,3)	7 (12,3)	8 (9,9)	8 (11,6)
Nesselsucht	5 (4,9)	4 (3,7)	1 (1,8)	2 (3,5)	4 (4,9)	2 (2,9)
Gesamt-IgE \geq 100 IE/ml und mindestens ein aeroantigenspezifischer IgE \geq 0,35 kU/l						
Ja [n (%)]	47 (45,6)	42 (39,6)	20 (35,1)	28 (49,1)	38 (46,9)	29 (42,0)
NB: nicht berichtet a: schwarz oder afro-amerikanisch; amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas; Ureinwohner Hawaiis oder der pazifischen Inseln b: Osteuropa: Ungarn, Polen, Rumänien, Russland und Ukraine, Lateinamerika: Argentinien, Brasilien, Chile, Kolumbien und Mexiko; Westliche Staaten: Belgien, Kanada, Israel, Italien, Niederlande, Spanien und USA c: Ein Patient der Placebogruppe (EOShigh/FeNOhigh) wurde aufgrund einer gemeldeten Fluticasone Dosis von 125 mg (125000 mcg) aus der Zusammenfassung der Erhaltungstherapie zu Baseline ausgeschlossen. Dies wurde als Dateneingabefehler nach Datenbankschluss bestätigt.						

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 Studien DRI12544, QUEST und VENTURE bilden die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

In die Studien DRI12544 und QUEST wurden Asthmapatienten eingeschlossen, die mit einer Therapieoption entsprechend der NVL Stufe 4 für Erwachsene, bzw. der Stufen 4 und 5 für Jugendliche behandelt wurden. In den Studien wurden mehrere Behandlungsarme untersucht, wobei der Arm mit einer zweiwöchentlichen Gabe mit 200 mg Dupilumab einer zulassungskonformen Behandlung entspricht. Patienten dieses Behandlungsarmes kommen

laut Fachinformation für Dupilumab in Frage, wenn sie ICS in hoher Dosis einnehmen und ein Asthma mit Typ-2-Inflammation aufweisen. Da die ICS-Dosis zu Studienbeginn in beiden Studien ein Stratifizierungsmerkmal darstellt, kann die Population mit hoher Dosis zu Studienbeginn identifiziert werden, ohne die Randomisierung aufzuheben. In der DRI12544-Studie weisen 90% dieser ICShigh-Population Typ-2-inflammatorische Kriterien nach Fachinformation auf (hohe Eosinophile und/oder hohes FeNO). In der QUEST-Studie weisen 80% der Patienten in der ICShigh-Population Typ-2-inflammatorische Kriterien auf [51]. In beiden Studien ist demnach in der ICShigh-Population ein ausreichend hoher Anteil an Patienten innerhalb des Anwendungsgebietes enthalten, um Rückschlüsse auf die Zielpopulation ziehen zu können [52].

Bei der VENTURE-Studie handelt es sich um eine sogenannte „OCS-Reduktionsstudie“, bei der Asthmapatienten eingeschlossen wurden, die bereits eine Therapie der NVL Stufe 5 für Erwachsene bzw. der Stufe 6 für Jugendliche erhielten und dauerhaft OCS einnahmen. In der Studie VENTURE wurde ein Behandlungsarm mit einer zweiwöchentlichen Gabe von 300 mg Dupilumab im Vergleich mit der Kontrollgruppe untersucht. Die Einnahme von hochdosierten ICS war ein Einschlusskriterium der Studie, es wurden jedoch keine Einschränkungen bezüglich einer vorliegenden Typ-2-Inflammation getroffen. In der Studie weisen insgesamt 82% der Patienten eine Typ-2-Inflammation nach Zulassung auf [51]. Die Gesamtpopulation der VENTURE-Studie kann daher verwendet werden, um Rückschlüsse auf die Zielpopulation zu ziehen [52]. Zusätzlich zur Gesamtpopulation werden außerdem die beiden Teilpopulationen dargestellt, die sich aus den Kriterien für eine Typ-2-Inflammation laut Zulassung ergeben. In der EOShigh-Teilpopulation sind Patienten mit einem Eosinophilenwert von ≥ 150 Giga/L Blut, und in der FeNOhigh-Teilpopulation mit einem FeNO-Wert ≥ 25 ppb dargestellt.

4.3.1.2.1.1 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet von Dupilumab wurde vom G-BA in einem Schreiben zur Änderung der zVT als eine „patientenindividuelle Therapieeskalation“ mit den folgenden Therapieoptionen festgelegt:

- für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren:
 - hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder
 - hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind
- für erwachsene Patienten:
 - hochdosiertes ICS und LABA und LAMA oder
 - hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind oder

- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab, sofern die für die Anwendung der jeweiligen Antikörper notwendigen Kriterien erfüllt sind.

In den Hinweisen wird weiter erläutert, dass orale Kortikosteroide (OCS) nach wie vor eine letzte Therapiealternative bei schwerem, unkontrolliertem Asthma darstellen.

Im Folgenden werden die vom G-BA benannten Therapieoptionen der zVT im Hinblick auf die Umsetzung in den dargestellten Studien näher betrachtet.

1. Therapieeskalation mit LAMA

Die Therapie mit LAMA bzw. Tiotropium war kein Ausschlussgrund zur Teilnahme an den Studien. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns der DRI12544-Studie war Tiotropium jedoch noch nicht in Deutschland und den anderen an der Studie beteiligten Ländern zugelassen und dementsprechend noch nicht in der Versorgung verankert. Entsprechend erhielten in der Studie DRI12544 ca. 2,6% eine Begleittherapie mit Tiotropium. In der Studie QUEST lag der Anteil der Patienten mit LAMA-Therapie bei ca. 9%.

In der Studie VENTURE erhielten ca. 22,5% der Patienten LAMA als Begleitmedikation. Bei den Patienten der VENTURE-Studie handelt es sich um schwerstkranke Asthmapatienten, bei denen vor Studienbeginn bereits eine dauerhafte Therapie mit OCS begonnen wurde. Eine dauerhafte OCS-Therapie ist mit hohen Risiken und langfristigen, schweren Nebenwirkungen verbunden (z.B. Diabetes, Osteoporose, Bluthochdruck, Cushing-Syndrom). Daher wird sowohl in den aktuellen Leitlinien, als auch in den zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen Leitlinien empfohlen, vor Beginn einer dauerhaften OCS-Therapie alle anderen Therapieoptionen auszuschöpfen und OCS lediglich als Mittel der letzten Wahl einzusetzen. Es ist also davon auszugehen, dass die Patienten der VENTURE-Studie, die keine Begleittherapie mit LAMA erhielten, für eine Therapie mit LAMA nicht in Frage kommen oder die Therapie mit LAMA unzureichend war und daher im Vorfeld abgebrochen wurde.

2. Therapieeskalation mit Omalizumab

Eine Therapie mit Omalizumab kommt lediglich für Patienten mit schwerem persistierendem allergischem Asthma in Frage, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann. Der Therapiehinweis des G-BA [53] ist bei der Anwendung zu beachten. Demnach kommen lediglich Patienten ab 12 Jahren für eine Omalizumab-Therapie in Frage, die alle der folgenden Kriterien erfüllen:

- schweres persistierendes allergisches Asthma,
- reduzierte Lungenfunktion ($FEV_1 < 80\%$),
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen,

- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen ≥ 76 und ≤ 1500 I.E./ml vor Beginn der Behandlung,
- häufig dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen,
- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten ICS und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten
 - in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte schwere Asthmaexazerbationen, die mit OCS behandelt wurden, oder
 - eine Exazerbation, die OCS-Gabe notwendig machte und zur Krankenhausbehandlung bzw. Notfallaufnahme führte, auf.
- Das Körpergewicht liegt innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also ≥ 20 kg und ≤ 150 kg.
- Nichtraucher

Zusätzlich zu den genannten Einschränkungen sind der Einsatz und die Dosierung von Omalizumab sowohl vom Körpergewicht, als auch vom IgE-Basiswert des Patienten abhängig. So kommt beispielsweise ein Patient mit einem Körpergewicht zwischen 70 und 80 kg für eine Behandlung mit Omalizumab nur dann in Frage, wenn der IgE-Basiswert zwischen 150 und 900 I.E./ml liegt [54]. Aufgrund der umfangreichen Einschränkung der Patientenpopulation ist der Behandlungskorridor eng und eine Eignung patientenindividuell abzuwägen.

In den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE war eine Begleittherapie mit Omalizumab bzw. der Beginn einer Therapie mit Omalizumab während der Studie aufgrund fehlender Sicherheitsdaten zum parallelen Einsatz der beiden Antikörper ausgeschlossen. Die Anwendungsgebiete von Omalizumab und Dupilumab sind überlappend, jedoch ist davon auszugehen, dass aufgrund der oben genannten Einschränkungen lediglich ein geringer Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet von Dupilumab für eine Therapie mit Omalizumab geeignet ist. Die Patienten der VENTURE-Studie erhalten bereits eine dauerhafte Therapie mit OCS. Eine dauerhafte OCS-Therapie ist mit hohen Risiken und langfristigen, schweren Nebenwirkungen verbunden (z.B. Diabetes, Osteoporose, Bluthochdruck, Cushing-Syndrom). Daher wird sowohl in den aktuellen Leitlinien, als auch in den zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen Leitlinien empfohlen, vor Beginn einer dauerhaften OCS-Therapie alle anderen Therapieoptionen auszuschöpfen und OCS lediglich als Mittel der letzten Wahl einzusetzen. Es ist also davon auszugehen, dass die Patienten der VENTURE-Studie für eine Therapie mit Omalizumab nicht in Frage kamen oder diese unzureichend war oder nicht vertragen wurde.

3. Therapieeskalation mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab

Die neueste Therapiemöglichkeit im Anwendungsgebiet stellt die Therapie mit Anti-IL-5 bzw. Anti-IL-5-Rezeptor Antikörpern dar. Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab waren jedoch zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht zugelassen und nicht auf dem Markt verfügbar. Eine Therapieeskalation mit den Antikörpern konnte innerhalb der Studien daher nicht durchgeführt werden.

Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab sind zugelassen zur Behandlung von Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma. Ein eosinophiles Asthma liegt vor, wenn die Anzahl der Eosinophilen im Blut einen bestimmten Grenzwert dauerhaft überschreitet, wobei der Grenzwert bisher nicht eindeutig definiert wurde. In den pivotalen Studien der drei Antikörper wurden jeweils Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Eosinophilenzahl bei Studieneinschluss von 150 Zellen/ μl , von 300 Zellen/ μl oder von 400 Zellen/ μl aufwiesen. Die Antikörper kommen zur Therapie für Patienten innerhalb der Zielpopulation in Frage, die ein unkontrolliertes eosinophiles Asthma aufweisen und bei denen keine weitere Therapieeskalation mehr möglich ist.

Um diese Teilpopulation der Patienten mit hohen Eosinophilenwerten im Blut zu berücksichtigen, wird im vorliegenden Dossier zusätzlich zur Gesamtpopulation der VENTURE-Studie auch die EOShigh-Teilpopulation dargestellt.

Ein wesentlicher Anteil der Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma kommt jedoch nicht für eine Therapie mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab in Frage. Bei Asthmapatienten mit Typ-2-Inflammation, die keine hohen Eosinophilenwerte aufweisen, ist eine Therapieeskalation mit den Antikörpern nicht möglich. Außerdem besteht ein hoher Anteil an Patienten, bei denen z.B. Mepolizumab trotz erhöhter Eosinophilenwerte keine ausreichende Wirkung zeigt und die Asthmaerkrankung trotz Anwendung von Mepolizumab unkontrolliert verbleibt [55, 56]. Der Anteil dieser Non-Responder liegt in aktuellen Studien zwischen 24% und 40% [57, 58].

4. Therapieeskalation mit OCS

Die Therapie mit OCS birgt das Risiko schwerer Nebenwirkungen. Nicht nur die dauerhafte Einnahme von OCS, sondern auch jede einzeln verabreichte OCS-Dosis erhöht kumulativ das Risiko zukünftiger Gesundheitsrisiken [59]. Zu den OCS-assoziierten Nebenwirkungen gehören unter anderem Diabetes, Osteoporose, Bluthochdruck, Gewichtszunahme, Hautveränderungen, Stimmungsschwankungen, Schlafprobleme, Glaukome sowie das Cushing-Syndrom. Besonders bei Kindern und Jugendlichen besteht außerdem die Gefahr einer Wachstumsverzögerung. Aufgrund der Gefahr schwerer Nebenwirkungen soll eine Dauertherapie mit OCS laut internationalen und nationalen Leitlinien [1, 3] erst erwogen werden, wenn die Asthmaerkrankung trotz einer Therapie der höchsten Therapiestufe nicht ausreichend kontrolliert ist und stellt somit das Mittel der letzten Wahl dar. Die Dosierung soll dabei so gering wie möglich sein und eine OCS-Reduktion, sofern möglich, angestrebt werden.

Die Patienten der Studien DRI12544 und QUEST erhielten bei Studienbeginn eine Therapie der Stufe 4 der GINA-Leitlinie. Ein wesentliches Therapieziel bei diesen Patienten ist das Vermeiden der Einnahme von OCS. Dies gilt sowohl für einmalige OCS-Therapie – etwa im Rahmen von schweren Exazerbationen – als auch für die dauerhafte Einnahme von OCS zur Erhaltungstherapie. Da bereits eine einmalige Einnahme von OCS zu Nebenwirkungen führen kann, sinken bei einer Reduktion von OCS als Exazerbationstherapie entsprechend auch die Risiken von OCS-vermittelten Nebenwirkungen. Insbesondere die Initiierung der OCS-Dauertherapie ist nach Möglichkeit zu vermeiden. Dementsprechend kommt die OCS-Therapie für diese Patienten nicht dauerhaft in Frage und wurde daher nicht als zVT umgesetzt.

Die Patienten der VENTURE-Studie erhielten bei Studieneinschluss bereits eine dauerhafte Therapie mit OCS. Die Studie war als „OCS-Reduktionsstudie“ konzipiert und sah, falls möglich, eine Reduktion der OCS-Dosis vor. Bei medizinischer Notwendigkeit konnte die OCS-Dosis jedoch auch erhöht werden.

Die zVT für Jugendliche von 12-17 Jahren unterscheidet sich lediglich im letzten Punkt – der Therapie mit Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab – von der zVT für erwachsene Patienten. In der bewertungsrelevanten Patientenpopulation der QUEST-Studie sind insgesamt 12 Jugendliche, davon 6 im Dupilumab-Arm und 6 im Kontrollarm, eingeschlossen. Da die drei Antikörper in der Studie keine Anwendung fanden, können die jugendlichen und erwachsenen Patienten gemeinsam betrachtet werden. Die separate Auswertung der Studiendaten für Jugendliche würde aufgrund der geringen Populationsgröße mit einem erheblichen Verlust an statistischer Power einhergehen. Die Analyse der jugendlichen Population als Subgruppe ergibt keinen Hinweis auf Interaktion. Daher werden die Ergebnisse für die Jugendlichen lediglich ergänzend im Subgruppenkapitel dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.2.2). Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Zusammenfassend ist die zVT der patientenindividuellen Therapieeskalation in den Studien adäquat umgesetzt.

4.3.1.2.1.2 Beschreibung der Studien

DRI12544

Das primäre Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit von verschiedenen Dosierungen und Dosierungsfrequenzen von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, unkontrolliertem Asthma. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelt verblindete und placebokontrollierte Studie mit parallelem Studiendesign.

Studienpopulation

Im Rahmen der DRI12544-Studie wurden erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Asthma eingeschlossen, wobei die Asthmaerkrankung seit mindestens einem Jahr diagnostiziert war. Die Patienten erhielten bei Studieneinschluss bereits eine Therapie mit mittel- bis hochdosierten ICS und LABA in einer stabilen Dosis. Der Lungenfunktionswert (FEV1) lag bei 40-80% des Sollwertes und das Ergebnis des Asthmakontrollfragebogens (ACQ-5) lag bei $\geq 1,5$, sodass für die Patienten ein unkontrolliertes Asthma festgestellt wurde. Das Einschlusskriterium zur Patientenhistorie sah vor, dass die Patienten mindestens eine Asthmaexazerbation, definiert als eine oder mehrere Behandlungen mit OCS aufgrund ihrer Asthmaerkrankung im vergangenen Jahr, oder eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme aufgrund der Asthmaerkrankung, erfuhrten. Es wurden keine Einschränkungen bezüglich der Anzahl der Eosinophilen im Blut getroffen, jedoch wurde dieses Kriterium zur Stratifizierung herangezogen.

Grundsätzlich erfolgte die Selektion und Randomisierung der Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien. Insgesamt wurden 766 Patienten randomisiert. 150 Patienten waren im bewertungsrelevanten Dupilumab-Arm (200 mg Dosierung, zweiwöchentlich) und 158 Patienten im bewertungsrelevanten Kontrollarm. Die für die Nutzenbewertung relevante ICShigh-Population umfasst 73 Patienten in der Dupilumab-Gruppe und 77 im Placeboarm. Die Zusammensetzung in der ICShigh-Population in den beiden Armen bezüglich Alter, Geschlecht, Rasse und Region war ausgeglichen. Das durchschnittliche Alter der Patientenpopulationen betrug 52 Jahre. Die Patienten waren vorwiegend weiblich (63,7%) und kaukasischer Abstammung (81,7%). Auch die Zusammensetzung hinsichtlich der Krankheitsschwere sowie der Ausprägung relevanter Biomarker war ausgewogen innerhalb der Behandlungsgruppen. Die Anzahl der Exazerbationen im Vorjahr lag im Durchschnitt bei 2,38 und der prä-bronchodilatator FEV1 lag durchschnittlich bei 1,72 L. Zu Studienbeginn lag ein durchschnittlicher ACQ-5 von 2,85 vor. Die Höhe der Eosinophilen im Blut lag bei durchschnittlich 385 Zellen/ μ l und der FeNO-Wert bei 34 ppb.

Studiendauer

Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen. Die Studiendauer betrug 40 Wochen. Studienaufnahme war der 10. Juni 2013. Die letzte Visite fand am 08. April 2015 statt.

Interventionsgruppe

Die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe erhielten alle zwei Wochen eine Behandlung mit 200 mg Dupilumab s.c. Als Anfangsdosis wurden einmalig 400 mg Dupilumab s.c. verabreicht. Die Patienten wurden von Woche 0 bis Woche 24 behandelt. Die Begleitmedikation zu Studienbeginn wurde während der Studie aufrechterhalten. Der jeweilige Studienarzt konnte bei medizinischer Notwendigkeit patientenindividuelle Therapieanpassungen vornehmen. Jegliche Anpassung wurde dokumentiert.

Kontrollgruppe

Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe erhielten von Woche 0 bis Woche 24 alle zwei Wochen eine Behandlung mit Placebo s.c.. Die Begleitmedikation zu Studienbeginn wurde während der Studie aufrechterhalten. Der jeweilige Studienarzt konnte bei medizinischer Notwendigkeit patientenindividuelle Therapieanpassungen vornehmen. Jegliche Anpassung wurde dokumentiert.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des Lungenfunktionswertes FEV1 von Baseline bis zur Interimsauswertung zu Woche 12. Wesentliche sekundäre Zielkriterien waren die jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen, die Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation und der Anteil an Patienten mit mindestens einer Asthmaexazerbation, sowie LOAC(Loss of Asthma Control)-Ereignisse. Die Asthmakontrolle wurde anhand des abendlichen und morgendlichen Asthmasymptomscores und anhand des ACQ-5 erhoben. Die Lebensqualität wurde mithilfe des AQLQ abgebildet.

QUEST

Die QUEST-Studie ist eine randomisierte, doppelt-verblindete placebokontrollierte Studie mit parallelem Studiendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Patienten mit persistierendem (mittelschwerem bis schwerem unkontrolliertem) Asthma.

Studienpopulation

In die QUEST-Studie wurden Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem Asthma eingeschlossen, wobei die Asthmaerkrankung seit mindestens einem Jahr diagnostiziert war. Die Patienten erhielten bei Studieneinschluss bereits eine Therapie mit mittel- bis hochdosierten ICS in Kombination mit einem weiteren Medikament zur Erhaltungstherapie (z.B. LABA) in einer stabilen Dosis. Patienten, die bei Studieneinschluss ein drittes Medikament zur Erhaltungstherapie einnahmen, durften die Einnahme während der Studie fortsetzen. Der Lungenfunktionswert vor Anwendung eines Bronchodilatators (FEV1) lag bei Erwachsenen Patienten bei $\leq 80\%$, bei Jugendlichen bei $\leq 90\%$ des Sollwertes. Das Ergebnis des Asthmakontrollfragebogens (ACQ-5) lag bei $\geq 1,5$, sodass für die Patienten ein unkontrolliertes Asthma festgestellt wurde. Das Einschlusskriterium zur Patientenhistorie sah vor, dass die Patienten mindestens eine Asthmaexazerbation, definiert als eine oder mehrere Behandlungen

mit OCS aufgrund ihrer Asthmaerkrankung im vergangenen Jahr, oder eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme aufgrund der Asthmaerkrankung, erfahren. Es wurden keine Einschränkungen bezüglich der Anzahl der Eosinophilen im Blut getroffen, jedoch wurde dieses Kriterium zur Stratifizierung herangezogen.

Grundsätzlich erfolgte die Selektion und Randomisierung der Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien. 631 Patienten waren im bewertungsrelevanten Dupilumab-Arm (200 mg Dosierung; zweiwöchentlich) und 317 Patienten im bewertungsrelevanten Kontrollarm. Die für die Nutzenbewertung relevante ICS_{high}-Population umfasst 317 Patienten in der Dupilumab-Gruppe und 172 im Placeboarm. In beiden Armen waren jeweils 6 Patienten im Alter zwischen 12 und 17 Jahren eingeschlossen. Insgesamt war die Zusammensetzung der ICS_{high}-Population in beiden Armen bezüglich Alter, Geschlecht, Rasse und Region ausgeglichen. Das durchschnittliche Alter der Patientenpopulationen betrug 49 Jahre. Die Patienten waren vorwiegend weiblich (63,4%) und kaukasischer Abstammung (85,7%). Auch die Zusammensetzung hinsichtlich der Krankheitsschwere sowie der Ausprägung relevanter Biomarker war ausgewogen innerhalb der Behandlungsgruppen. Die Anzahl der Exazerbationen im Vorjahr lag im Durchschnitt bei 2,25 und der prä-bronchodilatator FEV₁ lag durchschnittlich bei 1,72 L. Zu Studienbeginn lag ein durchschnittlicher ACQ-5 von 2,86 vor. Die Höhe der Eosinophilen im Blut lag bei durchschnittlich 365 Zellen/ μ l und der FeNO-Wert bei 31 ppb.

Studiendauer

Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Die Studiendauer betrug 64 Wochen. Studienaufnahme war der 27. April 2015. Die letzte Visite fand am 23. November 2017 statt.

Interventionsgruppe

Die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe erhielten alle zwei Wochen eine Behandlung mit 200 mg Dupilumab s.c.. Als Anfangsdosis wurden einmalig 400 mg Dupilumab s.c. verabreicht. Die Patienten wurden von Woche 0 bis Woche 52 behandelt. Die Begleitmedikation zu Studienbeginn wurde während der Studie aufrechterhalten. Der jeweilige Studienarzt konnte bei medizinischer Notwendigkeit patientenindividuelle Therapieanpassungen vornehmen. Jegliche Anpassung wurde dokumentiert.

Kontrollgruppe

Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe erhielten von Woche 0 bis Woche 52 alle zwei Wochen eine Behandlung mit Placebo s.c.. Die Begleitmedikation zu Studienbeginn wurde während der Studie aufrechterhalten. Der jeweilige Studienarzt konnte bei medizinischer Notwendigkeit patientenindividuelle Therapieanpassungen vornehmen. Jegliche Anpassung wurde dokumentiert.

Endpunkte

Die beiden primären Zielkriterien der Studie waren die jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen während der 52-wöchigen Behandlungsphase und die Veränderung des Lungenvolumens FEV1 von Baseline zu Woche 12. Wesentliche sekundäre Zielkriterien waren die Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation und der Anteil an Patienten mit mindestens einer Asthmaexazerbation, sowie LOAC (Loss of Asthma Control)-Ereignisse. Die Asthmakontrolle wurde anhand des abendlichen und morgendlichen Asthmasymptomscore und anhand des ACQ-5 erhoben. Die Lebensqualität wurde mithilfe des AQLQ abgebildet.

Vergleich der Studien DRI12544 und QUEST

Studienpopulation

Die Studienpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST sind vergleichbar. Es handelt sich in beiden Fällen um Asthmapatienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, die eine Therapie mit mittel- bis hochdosierten ICS und einem weiteren Medikament erhalten. Dementsprechend bestehen beide Patientenkollektive aus Patienten der NVL-Stufen 4 bzw. 5.

Während alle Patienten in der DRI12544 eine Begleittherapie mit einer Kombination von ICS und LABA erhielten, wurden in der QUEST-Studie auch Patienten mit anderen Kombinationen aufgenommen, auch war etwa die zusätzliche Behandlung mit einem dritten Medikament erlaubt. Der Anteil der Patienten der QUEST-Studie, die eine Kombination von ICS und LABA erhielten lag bei > 93%. Davon erhielten ca. 31% ein drittes Medikament, z.B. LTRA.

Die Studienpopulationen der QUEST und DRI12544 unterscheiden sich hinsichtlich der untersuchten Altersgruppen. Während die DRI12544-Studie erwachsene Teilnehmer ab 18 Jahren einschloss, wurden in der QUEST-Studie Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen. Entsprechend waren 12 Patienten, der insgesamt 489 Patienten in den bewertungsrelevanten Armen der QUEST-Studie in einem Alter von 12 bis 17 Jahren. Die Subgruppenergebnisse nach Alterseinteilung geben jedoch keinen Hinweis auf eine vorliegende Heterogenität zwischen diesen Altersgruppen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.2.2).

Die Studienpopulationen sind hinsichtlich ihrer Demographie, Krankheitsschwere Begleittherapie und der Ausprägung relevanter Biomarker vergleichbar (vgl. Tabelle 4-13).

Studiendauer

Die QUEST-Studie war mit 52 Wochen Behandlungsdauer länger als die DRI12544-Studie, die mit 24 Wochen Behandlungsdauer durchgeführt wurde. In der QUEST-Studie fand jedoch zum Zeitpunkt 24 Wochen eine Studienvisite statt, sodass die erhobenen Daten der beiden Studien zum Zeitpunkt 24 Wochen verglichen werden können.

Interventions- und Kontrollgruppe

Die bewertungsrelevanten und im vorliegenden Dossier dargestellten Interventions- und Kontrollarme der Studien DRI12544 und QUEST wurden in beiden Studien gleichermaßen behandelt und sind daher vergleichbar.

Endpunkte

Die Endpunkte der beiden Studien DRI12544 und QUEST stimmen größtenteils überein und sind daher vergleichbar. Lediglich der Endpunkt der LOAC (Loss-Of-Asthma-Control) - Ereignisse ist unterschiedlich operationalisiert. Für diesen Endpunkt wurde daher auf eine Meta-Analyse verzichtet.

VENTURE

Die VENTURE-Studie ist eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte Studie mit parallelem Studiendesign zur Untersuchung des Effekts von subkutaner Behandlung mit Dupilumab über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen bei Patienten mit schwerem, kortikosteroidabhängigem Asthma.

Studienpopulation

In die VENTURE-Studie wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma eingeschlossen, wobei die Asthmaerkrankung seit mindestens einem Jahr diagnostiziert war. Die Patienten erhielten bei Studieneinschluss bereits eine Therapie mit hochdosierten ICS in Kombination mit einem weiteren Medikament zur Erhaltungstherapie (z.B. LABA) in einer stabilen Dosis. Patienten, die bei Studieneinschluss ein weiteres Medikament zur Erhaltungstherapie einnahmen, durften die Einnahme während der Studie fortsetzen. Zusätzlich erhielten die Patienten zu Studieneinschluss bereits eine mindestens sechsmonatige, dauerhafte Behandlung mit OCS. Der Lungenfunktionswert vor Anwendung eines Bronchodilatators (FEV1) lag bei erwachsenen Patienten bei $\leq 80\%$, bei Jugendlichen bei $\leq 90\%$ des Sollwertes. Das Ergebnis des Asthmakontrollfragebogens (ACQ-5) lag bei $\geq 1,5$, sodass für die Patienten ein unkontrolliertes Asthma festgestellt werden konnte. Es wurden keine Einschränkungen bezüglich der Anzahl der Eosinophilen im Blut getroffen, jedoch wurde dieses Kriterium zur Stratifizierung herangezogen.

Grundsätzlich wurden alle Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien selektiert und randomisiert. 103 Patienten waren im bewertungsrelevanten Dupilumab-Arm (300 mg Dosierung, zweiwöchentlich) und 107 Patienten im bewertungsrelevanten Kontrollarm. Die Zusammensetzung in der Gesamtpopulation zwischen den beiden Armen bezüglich Alter, Geschlecht, Rasse und Region war ausgeglichen. Das durchschnittliche Alter der Patientenpopulationen betrug 51 Jahre. Die Patienten waren vorwiegend weiblich (60,5%) und kaukasischer Abstammung (93,85%). Auch die Zusammensetzung hinsichtlich der Krankheitsschwere sowie der Ausprägung relevanter Biomarker war ausgewogen zwischen den Behandlungsgruppen. Die Anzahl der Exazerbationen im Vorjahr lag im Durchschnitt bei 2,1 und der prä-bronchodilatator FEV1 lag durchschnittlich bei 1,58 l. Zu Studienbeginn lag ein

durchschnittlicher ACQ-5 von 2,5 vor. Die Höhe der Eosinophilen im Blut lag bei durchschnittlich 350 Zellen/ μ l und der FeNO-Wert bei 38 ppb.

Zusätzlich zur Gesamtpopulation werden im vorliegenden Dossier zwei Teilpopulationen dargestellt. Die EOShigh-Teilpopulation umfasst Patienten mit einem Eosinophilenwert von ≥ 150 Zellen/ μ l Blut bei Studieneinschluss. Insgesamt entsprachen 150 Patienten diesem Kriterium. Die FeNOhigh-Teilpopulation umfasst Patienten mit einem FeNO-Wert von ≥ 25 ppb bei Studieneinschluss. Insgesamt entsprachen 114 Patienten diesem Kriterium. Die Zusammensetzung in den jeweiligen Armen der Teilpopulationen war bezüglich Alter, Geschlecht, Rasse und Region ausgeglichen und lag im Bereich der Gesamtpopulation.

Studiendauer und Besonderheiten des Studiendesigns

Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen. Die Studiendauer betrug 46 Wochen. In Woche -8 bis -3 fand zunächst eine OCS-Optimierungsphase statt, in der die Patienten auf die optimale individuelle OCS-Dosis eingestellt wurden. Dabei wurde die OCS-Dosis zu Studienbeginn wöchentlich überprüft und, falls möglich, nach einem vorgegebenen Titrationsschema reduziert. Auf eine Reduktion der OCS-Dosis wurde verzichtet, wenn

- sich der ACQ-5 Score seit der letzten vorliegenden Messung um mindestens $\geq 0,5$ Punkte verschlechterte,
- eine schwere Asthmaexazerbation entweder mit OCS-Gebrauch für ≥ 3 Tage (mit mindestens der doppelten Dosis der Erhaltungstherapie) oder eine schwere Asthmaexazerbation, die zu einer Hospitalisierung oder Notfallaufnahme mit OCS-Gebrauch führte, stattfand oder
- ein klinisch relevantes Ereignis, das nach Maßgabe des behandelnden Studienarztes eine individuelle Anpassung der OCS-Dosis erforderte, stattfand.

Tabelle 4-15: Schematische Darstellung der OCS-Optimierungsphase

Zeitlicher Ablauf	OCS-Dosis (mg/Tag)								
	35	30	25	20	15	12,5	10	7,5	5
Startdosis (Visite 1)	35	30	25	20	15	12,5	10	7,5	5
erste Dosisreduktion	30	25	20	15	12,5	10	7,5	5	2,5
+ 1 Woche	25	20	15	12,5	10	7,5	5	2,5	
+ 1 Woche	20	15	12,5	10	7,5	5	2,5		
+ 1 Woche	15	12,5	10	7,5	5	2,5			
+ 1 Woche	12,5	10	7,5	5	2,5				
+ 1 Woche	10	7,5	5	2,5					
+ 1 Woche	7,5	5	2,5						
OCS: orale Kortikosteroide									

Nach der OCS-Optimierungsphase wurden die Patienten in den Interventionsarm und den Kontrollarm randomisiert. Die anschließende Behandlungsphase ab Woche 0 wurde bis Woche 24 durchgeführt. In dieser Phase wurde die OCS-Dosis, während der Behandlung mit Dupilumab bzw. Placebo, soweit möglich, weiter reduziert. Dazu wurde die OCS-Dosis alle vier Wochen überprüft und, falls angezeigt, nach einem vorgegebenen Titrationsschema reduziert. Auf die Reduktion der OCS-Dosis wurde verzichtet, wenn

- sich der ACQ-5 Score seit der letzten vorliegenden Messung um mindestens $\geq 0,5$ Punkte verschlechterte,
- eine klinisch relevante Asthmaexazerbation stattfand,
- der morgendliche Spitzenfluss (PEF) bei $< 70\%$ des Stabilitätslimits der Messung in der vorhergehenden Woche lag,
- sich die tägliche Einnahme von Notfallmedikation um vier oder mehr Inhalationen im Vergleich zur vorhergehenden Woche erhöhte oder
- ein klinisch relevantes Ereignis, das nach Maßgabe des behandelnden Studienarztes eine individuelle Anpassung der OCS-Dosis erforderte, stattfand.

Tabelle 4-16: Schematische Darstellung der OCS-Reduktion während der Behandlungsphase

Zeitlicher Ablauf	OCS-Dosis (mg/Tag)								
	35	30	25	20	15	12,5	10	7,5	5
optimierte OCS-Dosis	35	30	25	20	15	12,5	10	7,5	5
erste Dosisreduktion	25	20	15	10	10	10	5	5	2,5
+ 4 Wochen	15	10	10	5	5	5	2,5	2,5	0
+ 4 Wochen	10	5	5	2,5	2,5	2,5	0	0	
+ 4 Wochen	5	2,5	2,5	0	0	0			
+ 4 Wochen	2,5	0	0						
OCS: orale Kortikosteroide									

An die Behandlungsphase schloss sich eine 12-wöchige Verlängerungsphase an. Studienaufnahme war der 15. Oktober 2015. Die letzte Visite fand am 13. November 2017 statt.

Interventionsgruppe

Die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe erhielten alle zwei Wochen eine Behandlung mit 300 mg Dupilumab s.c.. Als Anfangsdosis wurde einmalig 600 mg Dupilumab s.c. verabreicht. Die Patienten wurden von Woche 0 bis Woche 24 behandelt. Die Begleitmedikation zu Studienbeginn wurde während der Studie aufrechterhalten. Der jeweilige Studienarzt konnte bei medizinischer Notwendigkeit patientenindividuelle Therapieanpassungen vornehmen. Jegliche Anpassung wurde dokumentiert.

Kontrollgruppe

Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe erhielten von Woche 0 bis Woche 24 alle zwei Wochen eine Behandlung mit Placebo s.c.. Abgesehen von Änderungen in der OCS-Dosis, wurde die Begleitmedikation zu Studienbeginn während der Studie aufrechterhalten. Der jeweilige Studienarzt konnte bei medizinischer Notwendigkeit patientenindividuelle Therapieanpassungen vornehmen. Jegliche Anpassung wurde dokumentiert.

Endpunkte

Das primäre Zielkriterium war die prozentuale Reduktion von verabreichtem OCS zu Woche 24. Zusätzliche sekundäre Endpunkte die im Zusammenhang mit der OCS-Reduktion stehen, waren der Anteil der Patienten mit einer OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag, der Anteil der Patienten mit mindestens 50% OCS-Reduktion, der Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion sowie der Anteil der Patienten, die kein OCS mehr benötigen. Wesentliche sekundäre Zielkriterien waren die jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen, die Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation und der Anteil an Patienten mit mindestens einer

Asthmaexazerbation. Die Asthmakontrolle wurde anhand des abendlichen und morgendlichen Asthmasymptomscore und anhand des ACQ-5 erhoben. Die Lebensqualität wurde mithilfe des AQLQ abgebildet.

4.3.1.2.1.3 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Patientenkollektive in den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE entsprechen zu einem Anteil von mehr als 80% der für Deutschland gültigen Zulassung von Dupilumab. Dupilumab wird in dem für die Bewertung jeweils herangezogenen Studienarm gemäß der Fachinformation verabreicht. Zum Vergleich der Studienpopulationen mit der Zielpopulation werden die Studien des Robert-Koch Instituts (RKI), Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) [60], DEGS1 [61], KiGGS [62] Welle 2 sowie des Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (Zi) herangezogen [63]. Tabelle 4-17 beschreibt die Eckdaten der Studien.

Tabelle 4-17: Übersicht über die relevanten Studien zur Prävalenz von Asthma in Deutschland.

Quelle	Studienort	Studienpopulation	Methoden der Datenerhebung	Studienzeitraum	Alter	12-Monats Prävalenz [95% KI]
RKI						
GEDA 2014/2015-EHIS [60]	Deutschland	n= 22.671*	Befragungen	November 2014- Juli 2015	≥ 18 Jahre	6,2% [5,8 – 6,7]
DEGS1-Studie [61]	Deutschland	n= 7.988	Befragungen und medizinische Untersuchungen	2008 - 2011	≥ 18 Jahre	5,0% [4,4 – 5,6]
KiGGS Studie; Welle 2 [62, 64]	Deutschland	n= 14.719*	Befragungen und medizinische Untersuchungen	2014 – 2018	0-17 Jahre	3,5% [3,1 – 4,0]
					davon:	
					11-13 Jahre	5,1% [4,0 – 6,5]
					14-17 Jahre	4,2% [3,4 – 5,1]
Zi						
Versorgungs atlas [63]	Deutschland	2016: n=70.416.019	Auswertung bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungssowie Arzneiverordnungsdaten	2009-2016	keine Einschränkung	rohe Prävalenz 5,73% [5,72; 5,73] standardisierte Prävalenz** 5,76%
* Teilnehmer mit vorliegenden Angaben zu Asthma. ** Als Standardpopulation wurde die Bevölkerung des Jahres 2015 herangezogen (www.destatis.de).						

Die Patientencharakteristika der Studienteilnehmer sprechen hinsichtlich demographischer Parameter für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. In den Studien wird ein höherer Anteil an weiblichen, erwachsenen Patienten und ein höherer Anteil an männlichen, jugendlichen Patienten berichtet. Diese Verteilung männlicher und weiblicher Patienten entspricht den bekannten Literaturangaben zur geschlechtsspezifischen Verteilung der Grunderkrankung.

Das durchschnittliche Alter bei erwachsenen Patienten lag bei 50 Jahren und bei jugendlichen Patienten bei ca. 14 Jahren. Auch dies ist mit der in der Literatur berichteten Altersverteilung

übereinstimmend. In der GEDA2014/2015 EHS Studie wird die höchste Prävalenz bei Erwachsenen in der Altersgruppe der 45 bis 64-jährigen Patienten beobachtet. In den Teilnehmern der KiGGs Welle 2 ist die höchste Prävalenz bei den 11 bis 13-jährigen zu beobachten.

Die Ergebnisse der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE sind für eine Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext geeignet. Die Übertragbarkeit der Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext ist dabei für jeden der im vorliegenden Dossier berichteten Endpunkte gegeben.

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 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
DRI12544	ja	ja	ja	Ja	ja	ja	niedrig
QUEST	ja	ja	ja	Ja	ja	ja	niedrig
VENTURE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DRI12544

Die Gruppenzuteilung in der Studie erfolgte mittels einer stratifizierten Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren waren die Anzahl der eosinophilen Zellen im Blut zu Baseline und Region. Die Randomisierung erfolgte zentral und unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt. Die Patienten und behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Ein unabhängiges Komitee (IDMC: Independent Data Monitoring Committee) war mit der Überwachung des

Studienprogramms betraut. Sicherheitsrelevante Daten wurden durch dieses Komitee geprüft, ausgewertet und die entsprechenden durchzuführenden Maßnahmen empfohlen. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Abschließend wird das Verzerrungspotenzial der Studie DRI12544 als niedrig eingestuft.

QUEST

Die Gruppenzuteilung in der Studie erfolgte mittels einer stratifizierten Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren waren das Alter, die Anzahl der eosinophilen Zellen im Blut zu Baseline, die ICS-Dosis zu Baseline und Region. Die Randomisierung erfolgte zentral und unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt. Die Patienten und behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Ein unabhängiges Komitee (IDMC: Independent Data Monitoring Committee) war mit der Überwachung des Studienprogramms betraut. Sicherheitsrelevante Daten wurden durch dieses Komitee geprüft, ausgewertet und die entsprechenden durchzuführenden Maßnahmen empfohlen. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Abschließend wird das Verzerrungspotenzial der Studie QUEST als niedrig eingestuft.

VENTURE

Die Gruppenzuteilung in der Studie erfolgte mittels einer stratifizierten Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren waren die optimierte OCS-Dosis zu Baseline und Region. Die Randomisierung erfolgte zentral und unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt. Die Patienten und behandelnde Personen waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgten planmäßig und wie vorab definiert. Ein unabhängiges Komitee (IDMC: Independent Data Monitoring Committee) war mit der Überwachung des Studienprogramms betraut. Sicherheitsrelevante Daten wurden durch dieses Komitee geprüft, ausgewertet und die entsprechenden durchzuführenden Maßnahmen empfohlen. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Abschließend wird das Verzerrungspotenzial der Studie VENTURE als niedrig eingestuft.

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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	OCS-Reduktion	Asthma-exazerbationen	Lungenfunktion	LOAC-Ereignisse
DRI12544	ja	nein	ja	ja	ja
QUEST	ja	nein	ja	ja	ja
VENTURE	ja	ja	ja	ja	nein
	Notfall-medikation	Nächtliches Erwachen	Asthma-symptomscore	EQ-5D VAS	ACQ-5
DRI12544	ja	ja	ja	ja	ja
QUEST	ja	ja	ja	ja	ja
VENTURE	ja	ja	ja	ja	ja
	AQLQ	Unerwünschte Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche aufgrund von UEs	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
DRI12544	ja	ja	ja	ja	ja
QUEST	ja	ja	ja	ja	ja
VENTURE	ja	ja	ja	ja	ja

ACQ-5: Asthma Control Questionnaire 5-question Version; AQLQ: Asthma Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; LOAC: loss-of-asthma-control; OCS: systemische Kortikosteroide; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
DRI12544	Der Endpunkt Mortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten, wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben (Anzahl an Todesfällen).
QUEST	Der Endpunkt Mortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten, wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben (Anzahl an Todesfällen).
VENTURE	Der Endpunkt Mortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten, wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben (Anzahl an Todesfällen).

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität 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
DRI12544	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
QUEST	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
VENTURE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DRI12544

Das Verzerrungspotenzial der Studie DRI12544 ist niedrig. Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit der Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

QUEST

Das Verzerrungspotenzial der Studie QUEST ist niedrig. Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit der Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

VENTURE

Das Verzerrungspotenzial der Studie VENTURE ist niedrig. Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit der Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Mortalität für die Studien DRI12544, QUEST und VENTURE als niedrig eingeschätzt.

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 4-22: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (DRI12544, QUEST und VENTURE; Safety-Population)

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
DRI12544					
24 Wochen	76	0 (0,0)	77	0 (0,0)	NB
QUEST					
24 Wochen	318	0 (0,0)	169	1 (0,6)	0,00 [NB; NB]; NB 0,00 [NB; NB]; NB -0,59 [-2,15; 0,97]; 0,4566
52 Wochen	318	1 (0,3)	169	1 (0,6)	0,51 [0,03; 9,37]; 0,6491* 0,53 [0,03; 8,44]; 0,6541 -0,28 [-1,59; 1,03]; 0,6783
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
VENTURE					
Gesamtpopulation					
24 Wochen	107	0 (0,0)	103	0 (0,0)	NB
EOShigh-Teilpopulation					
24 Wochen	85	0 (0,0)	65	0 (0,0)	NB
FeNOhigh-Teilpopulation					
24 Wochen	57	0 (0,0)	57	0 (0,0)	NB

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^c
a: Nach Walds Methode mit SAS LOGISTIC geschätzt. b: Mit SAS FREQ geschätzt. c: Mit SAS GLIMMIX geschätzt unter Verwendung des folgenden Modells: criterion = treatment * Peto-OR berechnet auf Basis von Yusuf S et al. (Prog Cardiovasc Dis. 1985 Mar-Apr;27(5):335-71). Der p-Wert wurde mithilfe einer Normalannäherung (normal approximation) ermittelt. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; NB: nicht berechenbar					

DRI12544

In keinem der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme trat ein Todesfall auf. In der hier nicht relevanten Dupilumab Gruppe 3 (300 mg, vierwöchentliche Verabreichung) starben zwei Patienten. An Tag 62 starb ein Patient aufgrund von akutem Herzversagen; an Tag 289 starb ein Patient aufgrund eines schweren, metastasierenden Magenkarzinoms und einer schweren bilateralen Pneumonie und akutem Cor Pulmonale. Die Ursachen der Todesfälle waren nicht auf die Studienmedikation zurückzuführen.

QUEST

In der hier dargestellten ICShigh-Population verstarb ein Patient unter Dupilumab-Behandlung (200 mg, zweiwöchentliche Verabreichung) aufgrund einer Lungenembolie an Tag 354. In der Placebo-Gruppe 2 (zweiwöchentliche Verabreichung) wurden insgesamt drei Todesfälle beobachtet, davon einer in der ICShigh-Population. Die Ursachen der Todesfälle waren Suizid (Tag 92), anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (Tag 204) sowie eine Lungenembolie (Tag 179). In der Dupilumab Gruppe 1, die für die Nutzenbewertung nicht relevant ist (300 mg, zweiwöchentliche Verabreichung), verstarben insgesamt fünf Patienten. Die Gründe waren akutes Herzversagen (Tag 124), Atemwegsbeschwerden und Herzversagen (Tag 125), akuter myokardialer Infarkt (Tag 159), multiples Organversagen (Tag 165) sowie hämorrhagische nekrotische Pankreatitis und abdominale Sepsis (Tag 350). Keiner der Todesfälle trat bei einem jugendlichen Studienteilnehmer auf. Die Ursachen der Todesfälle waren nicht auf die Studienmedikation zurückzuführen.

VENTURE

Es wurden keine Todesfälle 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.

Für den Endpunkt Mortalität wurde aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse, die lediglich in einer der Studien im bewertungsrelevanten Arm auftraten, keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: OCS-Reduktion – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von OCS-Reduktion

Studie	Operationalisierung
DRI12544	nicht erhoben
QUEST	nicht erhoben
VENTURE	<p>Die OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle wurde von Baseline zu Woche 24 bei jedem Studienteilnehmer anhand der täglichen OCS-Dosis bestimmt.</p> <p>Die OCS-Reduktionsphase folgte einer 3- bis 8-wöchigen OCS-Optimierungsphase, in der die niedrigste wirksame Dosis ermittelt wurde, sowie einer Induktionsphase von 4 Wochen. In der OCS-Reduktionsphase wurde die OCS-Dosis nach einem im Protokoll festgelegten Titrationsschema angepasst. Kriterien, die dazu führten, dass die Reduktion nicht durchgeführt wurde, und entsprechend die OCS-Dosis gleich blieb oder erhöht wurde, waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des ACQ-5 Scores um $\geq 0,5$ verglichen mit dem letzten gemessenen ACQ-5 Score • klinisch signifikante Asthma Exazerbation(en) • durchschnittlicher morgendlicher expiratorischer Spitzenfluss (Peak Expiratory Flow, PEF) $< 70\%$ (des in der vorhergehenden Woche ermittelten Stabilitätslimits) • FEV1-Reduktion um 20% des Baseline-Werts • Zusätzlicher Bedarf an Notfallmedikation von 4 oder mehr Inhalationen pro Tag, verglichen mit dem durchschnittlichen Gebrauch an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in der davor liegenden Woche, oder ≥ 12 Inhalationen an einem der Tage in der vorhergehenden Woche • Klinisch signifikantes Ereignis, das nach Maßgabe des behandelnden Prüfarztes eine OCS-Dosisänderung erfordert <p>Die Dosisanpassungen wurden jeweils in einem 4-wöchigen Intervall vorgenommen. Dabei war es dem Prüfarzt überlassen, die aktuelle Dosis des Patienten zu reduzieren, zu belassen oder zu erhöhen.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle • Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle • Anteil der Patienten mit mindestens 50% OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle • Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle

<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle • Anteil der Patienten, die bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle kein OCS mehr benötigen (Reduktion um 100%)
ACQ: Asthmakontrollfragebogen; OCS: systemische Kortikosteroide; FEV1: Einsekundenkapazität; PEF: expiratorischer Spitzenfluss

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OCS-Reduktion in Prozent 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
VENTURE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

VENTURE

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studie VENTURE ist niedrig. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Ergebnisse des Endpunktes OCS-Reduktion wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OCS-Reduktion wird als niedrig eingestuft.

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.

4.3.1.3.1.2.1 Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle – RCT

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die prozentuale Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW (SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI] ^b
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
VENTURE												
ITT-Population	103	10,75 (5,90)	101	3,13 (5,44)	70,09 (4,90)	107	11,75 (6,31)	106	6,32 (6,75)	41,85 (4,57)	28,24 [15,81; 40,67] <0,0001	0,628 [0,349; 0,906]
EOShigh-Teilpopulation	81	10,71 (6,04)	80	2,73 (4,47)	75,91 (4,76)	69	11,05 (6,11)	69	5,91 (6,61)	46,51 (5,21)	29,39 [15,67; 43,12] < 0,0001	0,701 [0,376; 1,025]
FeNOhigh-Teilpopulation	57	11,05 (6,12)	55	2,98 (5,76)	77,46 (6,54)	57	12,28 (6,22)	57	6,71 (7,04)	42,93 (6,13)	34,53 [19,08; 49,97] < 0,0001	0,867 [0,482; 1,251]
<p>a: Analysiert mithilfe eines ANCOVA Modells nach Rubins Regel. Das Modell beinhaltet die prozentuale Reduktion der OCS-Dosierung zu Woche 24 als Response-Variable und die Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. Fehlende Werte wurden mithilfe eines Pattern Mixture Modells (multiple Imputation) ersetzt.</p> <p>b: Hedges' g wurde mithilfe eines ANCOVA-Modells berechnet. Das Modell beinhaltet die prozentuale Reduktion der OCS-Dosierung zu Woche 24 als Response-Variable und die Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>												

Die Auswertung der prozentualen OCS-Reduktion ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (siehe Tabelle 4-25). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen. Das Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt dabei den Wert 0,2 aus, sodass der Effektschätzer in einem klinisch relevanten Bereich liegt.

Sensitivitätsanalysen

Für den primären Endpunkt der Studie VENTURE, „prozentuale Reduktion der OCS-Dosis zu Woche 24“, wurden eine Reihe von Sensitivitätsanalysen im Studienprotokoll prä-definiert. Um den adäquaten Umgang mit fehlenden Werten zu überprüfen, wurden die folgenden beiden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Tabelle 4-26: Sensitivitätsanalysen 1 und 2: Ergebnisse für die prozentuale Reduktion der OCS-Dosis zu Woche 24 bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt MWD [95%-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
VENTURE					
Pattern mixture model by control-based multiple imputation (PMM-MI)^a					
Gesamtpopulation	103	69,66 (4,96)	107	41,85 (4,06)	27,81 [15,25; 40,37]; < 0,0001
EOShigh-Teilpopulation	81	75,63 (4,80)	69	46,57 (5,25)	29,06 [15,22; 42,89]; < 0,0001
FeNOhigh-Teilpopulation	57	76,53 (6,76)	57	42,91 (6,22)	33,62 [17,81; 49,44]; < 0,0001
Worst of the last observations carried forward (WOCF)^b					
Gesamtpopulation	103	69,57 (4,96)	107	41,85 (4,60)	27,81 [15,25; 40,37]; < 0,0001
EOShigh-Teilpopulation	81	75,33 (4,78)	69	46,63 (4,26)	28,70 [14,77; 42,62]; < 0,0001
FeNOhigh-Teilpopulation	57	76,30 (6,54)	57	43,08 (6,19)	33,22 [17,53; 48,92]; < 0,0001
a: Analysiert mithilfe eines ANCOVA Modells nach Rubins Regel. Das Modell beinhaltet die prozentuale Reduktion der OCS-Dosierung zu Woche 24 als Response-Variable und die Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. Fehlende Werte wurden mithilfe eines Pattern Mixture Modells (Kontrollgruppenbasierte multiple Imputation) ersetzt.					
b: Analysiert mithilfe eines ANCOVA Modells nach Rubins Regel. Das Modell beinhaltet die prozentuale Reduktion der OCS-Dosierung zu Woche 24 als Response-Variable und die Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. Fehlende Werte wurden mithilfe von WOCF (worse of the last observations carried forward) ersetzt, in dem der schlechteste der letzten beiden Werte gewählt wurde.					

Sowohl die PMM-MI Analyse, als auch die WOCF Analyse bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse und zeigen deutlich signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation sowie den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen.

Außerdem wurde in einer weiteren Auswertung eine Rangsummenanalyse (ANCOVA) mit erweiterter Mantel-Haenszel Statistik zum nicht-parametrischen Vergleich der Behandlungsgruppen durchgeführt.

Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalyse 3: Ergebnisse für die prozentuale Reduktion der OCS-Dosis zu Woche 24 bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Dupilumab 300 mg	Placebo	Behandlungseffekt
Studie	N	N	Rank ANCOVA p-Wert
VENTURE			
ANCOVA^a			
Gesamtpopulation	103	107	< 0,0001
EOShigh-Teilpopulation	81	69	0,0003
FeNOhigh-Teilpopulation	57	57	0,0002
a: Analysiert mithilfe eines Rank-ANCOVA Modells nach Rubins Regel. Das Modell beinhaltet die prozentuale Reduktion der OCS-Dosierung zu Woche 24 als Response-Variable und die Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. Fehlende Werte wurden mithilfe eines Pattern Mixture Modells (multiple Imputation) ersetzt.			

Die Rangsummenanalyse (ANCOVA) mit erweiterter Mantel-Haenszel Statistik lieferte ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab in der Gesamtpopulation, der EOShigh- und der FeNOhigh-Teilpopulation und bestätigt somit das Ergebnis der Primäranalyse.

Eine weitere Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, um den möglichen Einfluss von Patienten mit Abweichungen vom Protokoll auf die Ergebnisse zu überprüfen. In der VENTURE-Studie wurden für insgesamt 41 Patienten solche Abweichungen berichtet. Dies betraf insgesamt 22 Patienten (21,4%) in der Dupilumab-Gruppe und 19 Patienten (17,8%) in der Kontrollgruppe. Daher wurde die Sensitivitätsanalyse 4 unter Ausschluss dieser Patienten durchgeführt.

Als häufigster Grund zur Abweichung vom Protokoll wurde benannt, dass die Einschlusskriterien hinsichtlich der Begleittherapie nicht eingehalten wurden. So hatten elf Patienten der Dupilumab Gruppe und 13 Patienten in der Kontrollgruppe bei Studieneinschluss eine ICS Dosis ≤ 500 µg Flutikason täglich. Fünf Patienten in der Dupilumab-Gruppe und drei Patienten in der Kontrollgruppe erhielten mehr als drei Medikamente zur Begleittherapie. Weitere Gründe für Protokollverletzungen waren die FEV1-Reversibilität oder Atemwegshyperresponsivität, sowie ein FEV1 > 80% des Normwertes.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-28: Sensitivitätsanalyse 4 nach Ausschluss der Patienten mit Protokollverletzungen: Ergebnisse für die prozentuale Reduktion der OCS-Dosis zu Woche 24 bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt MWD [95%-KI] p-Wert ^a
	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW (SE) ^a	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW (SE) ^a	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)		
VENTURE											
Gesamt- population	81	10,80 (6,07)	80	2,95 (4,93)	68,49 (5,46)	88	11,34 (6,02)	88	5,71 (5,71)	41,31 (5,05)	27,18 [13,54; 40,82]; < 0,0001
EOShigh- Teilpopula- tion	63	11,11 (6,49)	63	2,88 (4,55)	73,76 (5,22)	57	10,88 (6,02)	57	5,35 (6,00)	47,89 (5,66)	25,87 [10,94; 40,80]; 0,0008
FeNOhigh- Teilpopula- tion	43	11,10 (6,28)	42	2,23 (4,36)	83,53 (7,47)	47	11,65 (5,97)	47	5,64 (5,40)	43,95 (6,77)	39,59 [22,51; 56,66]; <0,0001
a: Analysiert mithilfe eines ANCOVA Modells nach Rubins Regel. Das Modell beinhaltet die prozentuale Reduktion der OCS-Dosierung zu Woche 24 als Response-Variable und die Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. Fehlende Werte wurden mithilfe eines Pattern Mixture Modells (multiple Imputation) ersetzt.											

Die Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss der Patienten mit Protokollabweichungen, die möglicherweise einen Einfluss auf das Ergebnis haben könnten, ergab in der Gesamtpopulation sowie der EOShigh- und der FeNOhigh-Teilpopulation einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Alle Ergebnisse sind demnach konsistent mit der Primäranalyse.

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.

Eine Meta-Analyse zum Endpunkt OCS-Reduktion wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt lediglich im Rahmen der VENTURE-Studie erhoben wurden.

4.3.1.3.1.2.2 Absolute Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle – RCT

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die absolute Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab 300 mg				Veränderung MW (SE) ^a	Placebo				Veränderung MW (SE) ^a	Behandlungseffekt	
	Baseline		24 Wochen			Baseline		24 Wochen			MWD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI] ^b
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
VENTURE												
ITT-Population	103	10,75 (5,90)	101	3,13 (5,44)	7,58 (0,58)	107	11,75 (6,31)	106	6,32 (6,75)	4,77 (0,54)	2,81 [1,33; 4,29] 0,0002	0,525 [0,246; 0,803]
EOShigh-Teilpopulation	81	10,71 (6,04)	80	2,73 (4,47)	7,99 (0,55)	69	11,05 (6,11)	69	5,91 (6,61)	4,82 (0,60)	3,18 [1,60; 4,75] < 0,0001	0,656 [0,332; 0,981]
FeNOhigh-Teilpopulation	57	11,05 (6,12)	55	2,98 (5,76)	8,13 (0,86)	57	12,28 (6,22)	57	6,71 (7,04)	4,89 (0,81)	3,24 [1,21; 5,27] 0,0018	0,611 [0,227; 0,996]
<p>a: Analysiert mithilfe eines ANCOVA Modells nach Rubins Regel. Das Modell beinhaltet die prozentuale Reduktion der OCS-Dosierung zu Woche 24 als Response-Variable und die Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. Fehlende Werte wurden mithilfe eines Pattern Mixture Modells (multiple Imputation) ersetzt.</p> <p>b: Hedges' g wurde mithilfe eines ANCOVA-Modells berechnet. Das Modell beinhaltet die absolute Reduktion der OCS-Dosierung zu Woche 24 als Response-Variable und die Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>												

Die Auswertung der absoluten OCS-Reduktion ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (siehe Tabelle 4-29). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab in der Gesamtpopulation, sowie in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen. In beiden Populationen schließt das Konfidenzintervall den Wert 0,2 aus. Demnach handelt es sich um einen klinisch relevanten Effekt.

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.

Eine Meta-Analyse zum Endpunkt OCS-Reduktion wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt lediglich im Rahmen der VENTURE-Studie erhoben wurden.

4.3.1.3.1.2.3 Anteil der Patienten mit mindestens 50% OCS-Reduktion – RCT

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens 50% OCS-Reduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab 300 mg			Placebo			Behandlungseffekt ^b OR [95%-KI]; p-Wert RRR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
	N	n	Anteil der Responder (%) ^a	N	n	Anteil der Responder (%) ^a	
VENTURE							
ITT-Population	103	82	81,0	107	57	53,3	3,98 [2,06; 7,67]; < 0,0001 0,68 [0,56; 0,84]; 0,0003 0,26 [0,14; 0,39]; < 0,0001
EOShigh-Teilpopulation	81	67	83,3	69	38	55,1	4,49 [2,04; 9,85]; 0,0002 0,67 [0,53; 0,86]; 0,0013 0,27 [0,13; 0,42]; 0,0002
FeNOhigh-Teilpopulation	57	49	88,5	57	29	50,9	11,29 [3,49; 36,50]; < 0,0001 0,75 [0,60; 0,94]; 0,0112 0,34 [0,16; 0,53]; 0,0002

a: Analysiert auf Basis der imputierten Werte des Pattern-Mixture Modells.

b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells nach Rubins Regel in der ITT-Population. Das Modell beinhaltet das binäre Merkmal der 50% OCS-Reduktion Woche 24 als Response-Variable und Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. Fehlende Werte wurden mithilfe eines Pattern Mixture Modells (multiple Imputation) ersetzt.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RRR: Reversed Risk Ratio

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens 50% OCS-Reduktion ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (siehe Tabelle 4-30). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab in der Gesamtpopulation, der EOShigh-Teilpopulation, sowie der FeNOhigh-Teilpopulation.

Sensitivitätsanalysen

Um den adäquaten Umgang mit fehlenden Werten zu überprüfen, wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalysen 1 und 2: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens 50% Reduktion der OCS-Dosis zu Woche 24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt OR [95%-KI]; p-Wert
	N	Anteil der Responder (%) ^a	N	Anteil der Responder (%) ^a	
VENTURE					
Pattern mixture model by control-based multiple imputation (PMM-MI)^a					
ITT-Population	103	80,6	107	53,3	3,85 [2,00; 7,41]; < 0,0001
EOShigh-Teilpopulation	81	83,1	69	55,1	4,39 [2,01; 9,59]; 0,0002
FeNOhigh-Teilpopulation	57	87,8	57	50,9	7,70 [2,74; 21,61]; 0,0001
Patienten mit Studienabbruch gewertet als Non-Responder^b					
ITT-Population	103	79,6	107	53,3	3,55 [1,87; 6,72]; 0,0001
EOShigh-Teilpopulation	81	82,7	69	55,1	4,24 [1,97; 9,16]; 0,0002
FeNOhigh-Teilpopulation	57	86,0	57	50,9	7,70 [2,74; 21,61]; 0,0001
<p>a: Analysiert auf Basis der imputierten Daten des Pattern Mixture Modells (Kontrollgruppen-basierte multiple Imputation). Der Schätzer wurde analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells nach Rubins Regel. Das Modell beinhaltet das binäre Merkmal der 50% OCS-Reduktion Woche 24 als Response-Variable und Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. Fehlende Werte wurden mithilfe eines Pattern Mixture Modells (multiple Imputation) ersetzt.</p> <p>b: Berechnet auf Basis der beobachteten Daten. Patienten mit Studienabbrüchen wurden als Non-Responder gewertet. Analysiert mithilfe logistischer Regression mit dem binären Status, ob ein Patient die entsprechende OCS-Dosisreduktion erhielt als Response-Variable und Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen.</p>					

Sowohl die PMM-MI Analyse, als auch die Analyse, in der Patienten mit Studienabbruch als Non-Responder gewertet werden, bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse und zeigen

deutlich signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation und den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen.

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.

Eine Meta-Analyse zum Endpunkt OCS-Reduktion wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt lediglich im Rahmen der VENTURE-Studie erhoben wurden.

4.3.1.3.1.2.4 Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle – RCT

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab 300 mg			Placebo			Behandlungseffekt ^b OR [95%-KI]; p-Wert RRR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
	N	n	Anteil der Responder (%) ^a	N	n	Anteil der Responder (%) ^a	
VENTURE							
ITT-Population	103	74	72,9	107	40	37,4	4,48 [2,39; 8,39]; < 0,0001 0,57; [0,43; 0,75]; < 0,0001 0,32 [0,19; 0,44]; < 0,0001
EOShigh-Teilpopulation	81	61	75,9	69	31	44,9	4,29 [2,04; 9,04]; 0,0001 0,61 [0,46; 0,81]; 0,0007 0,30 [0,15; 0,45]; 0,0001
FeNOhigh-Teilpopulation	57	43	77,3	57	21	36,8	7,21 [2,69; 19,28]; <0,0001 0,81 [0,67; 0,99]; 0,0359 0,32 [0,13; 0,51]; 0,0008

a: Analysiert auf Basis der imputierten Werte des Pattern Mixture Modells

b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells nach Rubins Regel in der ITT-Population. Das Modell beinhaltet das binäre Merkmal der OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag zu Woche 24 als Response-Variable, und Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. Fehlende Werte wurden mithilfe eines Pattern Mixture Modells (multiple Imputation) ersetzt.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RRR: Reversed Risk Ratio

Die Auswertung des Anteils der Patienten, bei denen die OCS-Dosis auf < 5 mg/Tag gesenkt werden konnte, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (siehe Tabelle 4-32). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch

signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab in der Gesamtpopulation, der EOShigh-Teilpopulation, sowie der FeNOhigh-Teilpopulation.

Sensitivitätsanalysen

Um den adäquaten Umgang mit fehlenden Werten zu überprüfen, wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Tabelle 4-33: Sensitivitätsanalysen 1 und 2: Ergebnisse für den Anteil der Patienten, bei denen die OCS-Dosis, bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle, auf < 5 mg/Tag gesenkt werden konnte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab 300 mg		Placebo		OR [95%-KI]; p-Wert ^a
	N	Anteil der Responder (%) ^a	N	Anteil der Responder (%) ^a	
VENTURE					
Pattern mixture model by control-based multiple imputation (PMM-MI)^a					
ITT-Population	103	72,5	107	37,4	4,39 [2,35; 8,20]; < 0,0001
EOShigh-Teilpopulation	81	75,7	69	44,9	4,22 [2,01; 8,84]; 0,0001
FeNOhigh-Teilpopulation	57	76,7	57	36,8	6,84 [2,58; 18,14]; 0,0001
Patienten mit Studienabbruch gewertet als Non-Responder^b					
ITT-Population	103	71,8	107	37,4	4,19 [2,26; 7,76]; < 0,0001
EOShigh-Teilpopulation	81	75,3	69	44,9	4,11 [1,97; 8,53]; 0,0002
FeNOhigh-Teilpopulation	57	74,5	57	36,8	6,09 [2,39; 15,47]; 0,0001
<p>a: Analysiert auf Basis der imputierten Daten des Pattern Mixture Modells (Kontrollgruppen-basierte multiple Imputation). Der Schätzer wurde analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells nach Rubins Regel. Das Modell beinhaltet das binäre Merkmal der OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag zu Woche 24 als Response-Variable und Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. Fehlende Werte wurden mithilfe eines Pattern Mixture Modells (multiple Imputation) ersetzt.</p> <p>b: Berechnet auf Basis der beobachteten Daten. Patienten mit Studienabbrüchen wurden als Non-Responder gewertet. Analysiert mithilfe logistischer Regression mit dem binären Status, ob ein Patient die entsprechende OCS-Dosisreduktion erhielt als Response-Variable und Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen,</p>					

Sowohl die PMM-MI Analyse, als auch die Analyse der Patienten mit Studienabbruch gewertet als Non-Responder bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse und zeigen deutlich signifikante Behandlungsunterschiede in der Gesamtpopulation, der EOShigh- und der FeNOhigh-Teilpopulation zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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.

Eine Meta-Analyse zum Endpunkt OCS-Reduktion wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt nur im Rahmen der VENTURE-Studie erhoben wurden.

4.3.1.3.1.2.5 Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle– RCT

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab 300 mg			Placebo			Behandlungseffekt ^b OR [95%-KI]; p-Wert RRR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
	N	n	Anteil der Responder (%) ^a	N	n	Anteil der Responder (%) ^a	
VENTURE							
ITT-Population	103	54	52,8	107	32	29,9	2,57 [1,40; 4,73]; 0,0024 0,62 [0,45; 0,87]; 0,0050 0,16 [0,03; 0,30]; 0,0206
EOShigh-Teilpopulation	81	44	54,7	69	24	34,8	2,47 [1,12; 5,02]; 0,0128 0,65 [0,45; 0,93]; 0,0180 0,17 [0,01; 0,33]; 0,0406
FeNOhigh-Teilpopulation	57	30	53,3	57	17	29,8	2,73 [1,16; 6,40]; 0,0210 0,61 [0,38; 0,98]; 0,0430 0,19 [0,01; 0,37]; 0,0393

a: Analysiert auf Basis der imputierten Werte des Pattern Mixture Modells

b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells nach Rubins Regel in der ITT-Population. Das Modell beinhaltet das binäre Merkmal der maximal möglichen OCS-Reduktion zu Woche 24 als Response-Variable, und Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. Fehlende Werte wurden mithilfe eines Pattern Mixture Modells (multiple Imputation) ersetzt.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RRR: Reversed Risk Ratio

Die Auswertung des Anteils der Patienten, die die maximal mögliche OCS-Reduktion erfahren, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (siehe Tabelle 4-34). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab in der Gesamtpopulation, der EOShigh-, sowie der FeNOhigh-Teilpopulation.

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.

Eine Meta-Analyse zum Endpunkt OCS-Reduktion wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt nur im Rahmen der VENTURE-Studie erhoben wurden.

4.3.1.3.1.2.6 Anteil der Patienten, die bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle kein OCS mehr benötigen (OCS-Reduktion um 100%) – RCT

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Anteil der Patienten, die bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle kein OCS mehr benötigen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab 300 mg			Placebo			Behandlungseffekt ^b OR [95%-KI]; p-Wert RRR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
	N	n	Anteil der Responder (%) ^a	N	n	Anteil der Responder (%) ^a	
VENTURE							
ITT-Population	103	54	52,8	106	31	29,2	2,74 [1,47; 5,10]; 0,0015 0,62 [0,44; 0,86]; 0,0049 0,19 [0,05; 0,32]; 0,0070
EOShigh-Teilpopulation	81	44	54,7	68	23	33,8	2,73 [1,31; 5,70]; 0,0073 0,64 [0,44; 0,92]; 0,0153 0,19 [0,03; 0,34]; 0,0162
FeNOhigh-Teilpopulation	57	30	53,3	56	16	28,6	3,00 [1,24; 7,24]; 0,0146 0,60 [0,37; 0,99]; 0,0441 0,20 [NB; NB]; NB
<p>a: Analysiert auf Basis der imputierten Werte des Pattern Mixture Modells</p> <p>b: Analysiert mithilfe eines logistischen Regressionsmodells nach Rubins Regel in der ITT-Population. Das Modell beinhaltet das binäre Merkmal der OCS-Reduktion zu Woche 24 als Response-Variable, und Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. Fehlende Werte wurden mithilfe eines Pattern Mixture Modells (multiple Imputation) ersetzt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RRR: Reversed Risk Ratio</p>							

Die Auswertung des Anteils der Patienten, die kein OCS mehr benötigen, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (siehe Tabelle 4-35). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab in der Gesamtpopulation, der EOShigh-, sowie der FeNOhigh-Teilpopulation.

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.

Eine Meta-Analyse zum Endpunkt OCS-Reduktion wurde nicht durchgeführt, da Daten zu diesem Endpunkt nur im Rahmen der VENTURE-Studie erhoben wurden.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Asthmaexazerbationen – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
DRI12544	<p>Eine schwere Exazerbation ist definiert als eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • \geq 3-tägige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (bei Patienten die bereits OCS erhalten mit mindestens der doppelten Dosis der bestehenden Therapie) oder • eine Hospitalisierung oder eine Notfallaufnahme, verursacht durch Asthmasymptome, die eine Behandlung mit Kortikosteroiden erfordert <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Rate schwerer Exazerbationen • Jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern • Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation • Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert • Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation • Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert
QUEST	Operationalisierung analog zu DRI12544.
VENTURE	Operationalisierung analog zu DRI12544.
OCS: systemische Kortikosteroide	

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 der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen 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
DRI12544	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
QUEST	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
VENTURE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DRI 12544

Das Verzerrungspotential der Studie DRI12544 ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

QUEST

Das Verzerrungspotential der Studie QUEST ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

VENTURE

Das Verzerrungspotential der Studie VENTURE ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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.

4.3.1.3.1.1 Jährliche Rate schwerer Exazerbationen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI], p-Wert
	Dupilumab 200 mg			Placebo			Behandlungseffekt^a
ICShigh-Population							
DRI12544							
24 Wochen	73	14	0,417 [0,212; 0,819]	77	53	1,525 [0,972; 2,392]	0,273 [0,123; 0,605]; 0,0014
QUEST							
24 Wochen	317	78	0,540 [0,413; 0,706]	171	85	1,034 [0,780; 1,370]	0,522 [0,361; 0,756]; 0,0006
52 Wochen	317	183	0,559 [0,455; 0,688]	172	199	1,031 [0,817; 1,301]	0,543 [0,404; 0,729]; <0,0001
	Dupilumab 300 mg			Placebo			Behandlungseffekt
VENTURE							
Gesamtpopulation							
24 Wochen	103	31	0,649 [0,442; 0,955]	107	78	1,597 [1,248; 2,043]	0,407 [0,263; 0,630]; <0,0001
EOShigh-Teilpopulation							
24 Wochen	81	24	0,642 [0,425; 0,971]	69	47	1,536 [1,139; 2,071]	0,418 [0,254; 0,689]; 0,0007
FeNOhigh-Teilpopulation							
24 Wochen	57	13	0,439 [0,238; 0,810]	57	47	1,747 [1,235; 2,472]	0,252 [0,133; 0,474]; <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI], p-Wert
<p>a: DRI: In die Analyse sind schwere Exazerbationen eingeflossen. Analysiert wurden diese Ereignisse mithilfe eines negativ binomial Modells. Das Modell beinhaltet die Anzahl der Ereignisse zwischen dem Datum der ersten und letzten Dosis + 14 Tage als Response-Variable und Behandlungsgruppe, Baseline-Eosinophilen-Gruppe, Region und Anzahl der Asthma-Ereignisse vor der Studie als unabhängige Variablen, sowie die log-transformierte Behandlungsdauer als offset Variable.</p> <p>QUEST: In die Analyse sind schwere Exazerbationen eingeflossen. Analysiert wurden diese Ereignisse mithilfe eines negativ binomial Modells. Das Modell beinhaltet die Anzahl der Ereignisse innerhalb der ersten 24 Wochen bzw. 52 Wochen der Behandlungsperiode als Response-Variable und Behandlungsgruppe, Alter, Region, Baseline-Eosinophilen-Subgruppe, Baseline ICS Dosis-Level und Anzahl schwerer Exazerbationen ein Jahr vor Studienbeginn als unabhängige Variablen, sowie die log-transformierte Behandlungsdauer als offset Variable.</p> <p>VENTURE: In die Analyse sind schwere Exazerbationen eingeflossen. Analysiert wurden diese Ereignisse mithilfe eines negativ binomial Modells. Das Modell beinhaltet die Anzahl der Ereignisse von der Randomisierung bis Woche 24 oder den letzten Informationen bzgl. des Patienten (der frühere Zeitpunkt) als Response-Variable. Dabei sind Behandlungsgruppe, Baseline ICS Dosis-Level, Region, Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥ 0.15 Giga/L), und Anzahl schwerer Exazerbationen ein Jahr vor Studienbeginn als unabhängige Variablen, sowie die log-transformierte Behandlungsdauer als offset Variable definiert.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten</p>							

DRI12544

Die Auswertung der jährlichen Rate der schweren Exazerbationen ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-38). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

QUEST

Die Auswertung der jährlichen Rate der schweren Exazerbationen ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-38). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Analyse nach 52-wöchiger Behandlungszeit bestätigt diese Ergebnisse. In der ICShigh-Population ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

VENTURE

Die Auswertung der jährlichen Rate der schweren Exazerbationen ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-38). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Sensitivitätsanalysen

Für den primären Endpunkt der Studie QUEST, „Jährliche Rate der schweren Exazerbationen“, wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen im Studienprotokoll prä-definiert. Um den adäquaten Umgang mit fehlenden Werten zu überprüfen, wurden die folgenden beiden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Tabelle 4-39: Sensitivitätsanalysen der QUEST-Studie: Ergebnisse für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	N	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI], p-Wert
Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt	
ICShigh-Population					
Pattern mixture model by multiple imputation (PMM-MI)^a					
24 Wochen	317	0,540 [0,413; 0,706]	171	1,034 [0,780; 1,370]	0,522 [0,361; 0,756] 0,0006
52 Wochen	317	0,560 [0,457; 0,686]	172	1,040 [0,829; 1,304]	0,539 [0,404; 0,719] < 0,0001
Pattern mixture model by control-based multiple imputation (PMM-CBMI)^b					
24 Wochen	317	0,548 [0,419; 0,717]	171	1,043 [0,787; 1,384]	0,525 [0,363; 0,761] 0,0007
52 Wochen	317	0,569 [0,464; 0,698]	172	1,044 [0,833; 1,308]	0,545 [0,409; 0,727] < 0,0001
a: Pattern-mixture-Modell mit multipler Imputation (PMM-MI).					
b: PMM-CBMI mit Imputation, basierend auf die beobachteten Ereignisse in der Placebo-Gruppe.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten					

Beide Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung des Umgangs mit fehlenden Werten bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse und zeigen deutlich signifikante Behandlungsunterschiede in der ICShigh-Population der QUEST-Studie zugunsten von Dupilumab.

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.

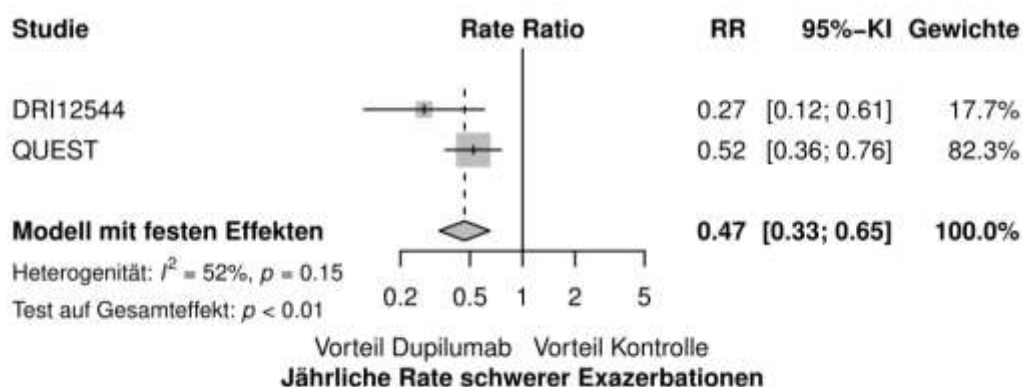


Abbildung 4-2: Meta-Analyse für jährliche Rate schwerer Exazerbationen in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

Die Meta-Analyse der Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-2). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.1.3.2 Jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern – RCT

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI], p-Wert
	Dupilumab 200 mg			Placebo			Behandlungseffekt^a
ICShigh-Population							
DRI12544							
24 Wochen	73	5	0,096 [0,028; 0,332]	77	4	0,100 [0,031; 0,326]	0,959 [0,199; 4,629]; 0,9584
QUEST							
24 Wochen	317	8	0,051 [0,022; 0,116]	171	10	0,116 [0,052; 0,262]	0,434 [0,146; 1,291]; 0,1334
52 Wochen	317	17	0,077 [0,051; 0,117]	172	16	0,113 [0,071; 0,180]	0,680 [0,377; 1,226]; 0,1995
	Dupilumab 300 mg			Placebo			Behandlungseffekt
VENTURE							
Gesamtpopulation							
24 Wochen	103	6	0,114 [0,040; 0,328]	107	10	0,198 [0,086; 0,457]	0,577 [0,161; 2,071]; 0,3972
EOShigh-Teilpopulation							
24 Wochen	81	2	0,050 [0,011; 0,239]	69	5	0,143 [0,046; 0,443]	0,351 [0,056; 2,190]; 0,2604
FeNOhigh-Teilpopulation							
24 Wochen	57	1	0,049 [0,006; 0,382]	57	7	0,250 [0,092; 0,677]	0,195 [0,022; 1,771]; 0,1449

a: DRI: In die Analyse sind schwere Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern, eingeflossen. Analysiert wurden diese Ereignisse mithilfe eines negativ binomial Modells. Das Modell beinhaltet die Anzahl der Ereignisse zwischen dem Datum der ersten und letzten Dosis + 14 Tage als Response-Variable und Behandlungsgruppe, Baseline-Eosinophilen-Gruppe, Region und Anzahl der Asthma-Ereignisse vor der Studie als unabhängige Variablen, sowie die log-transformierte Behandlungsdauer als offset Variable.

QUEST: In die Analyse sind schwere Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern, eingeflossen. Analysiert wurden diese Ereignisse mithilfe eines negativ binomial Modells. Das Modell beinhaltet die Anzahl der Ereignisse innerhalb der ersten 24 Wochen bzw. 52 Wochen der Behandlungsperiode als Response-Variable und Behandlungsgruppe, Alter, Region, Baseline-Eosinophilen-Subgruppe, Baseline ICS Dosis-Level und Anzahl schwerer Exazerbationen ein Jahr vor Studienbeginn als unabhängige Variablen, sowie die log-transformierte Behandlungsdauer als offset Variable.

VENTURE: In die Analyse sind schwere Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern, eingeflossen. Analysiert wurden diese Ereignisse mithilfe eines negativ binomial Modells. Das Modell beinhaltet die Anzahl der Ereignisse von der Randomisierung bis Woche 24 oder den letzten Informationen bzgl. des Patienten (der frühere Zeitpunkt) als Response-Variable. Dabei sind Behandlungsgruppe, Baseline ICS Dosis-Level, Region, Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15 , ≥ 0.15 Giga/L), und Anzahl schwerer Exazerbationen ein Jahr vor Studienbeginn als unabhängige Variablen, sowie die log-transformierte Behandlungsdauer als offset Variable definiert.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten

DRI12544

Die Auswertung der jährlichen Rate der schweren Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-40).

QUEST

Die Auswertung der jährlichen Rate der schweren Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-40).

VENTURE

Die Auswertung der jährlichen Rate der schweren Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh und FeNOhigh-Teilpopulationen keinen statistischen Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-40).

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.

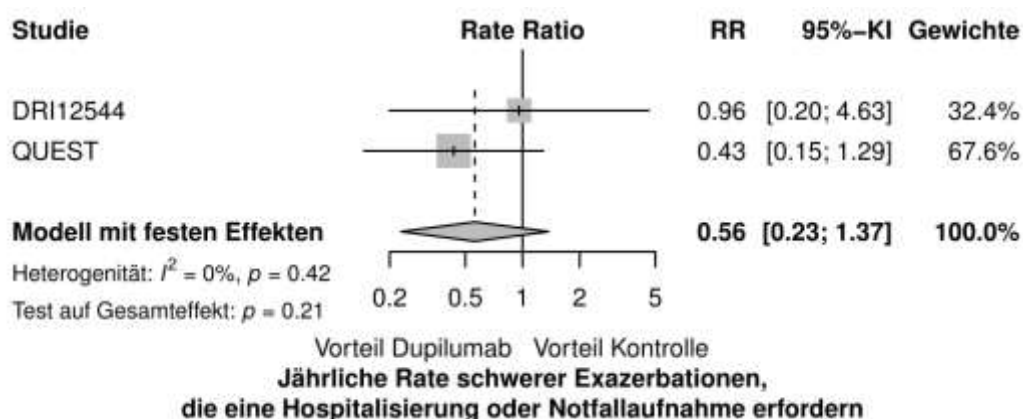


Abbildung 4-3: Meta-Analyse für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern, in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

Die Meta-Analyse der Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern, zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-3). Die Einzelstudien zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe.

4.3.1.3.1.3.3 Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Dupilumab 200 mg			Placebo			Behandlungseffekt ^b
Studie	N	n (%)	Median ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b , p-Wert ^c
ICSHigh-Population							
DRI12544							
24 Wochen	73	8 (11,0)	NB [NB; NB]	77	29 (37,7)	NB [141,00; NB]	0,243 [0,11; 0,537]; < 0,0001
QUEST							
24 Wochen	317	63 (19,9)	NB [NB; NB]	171	52 (30,4)	NB [NB; NB]	0,609 [0,422; 0,881]; 0,0084
52 Wochen	317	102 (32,2)	NB [NB; NB]	171	77 (45,0)	NB [NB; NB]	0,624 [0,463; 0,839]; 0,0018
	Dupilumab 300 mg			Placebo			Behandlungseffekt ^c
Studie	N	n (%)	Median ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b , p-Wert ^c
VENTURE							
Gesamtpopulation							
24 Wochen	103	23 (22,3)	NB [NB; NB]	107	53 (49,5)	172,0 [120,00; NB]	0,370 [0,225; 0,610]; < 0,0001
EOShigh-Teilpopulation							
24 Wochen	81	18 (22,2)	NB [NB; NB]	69	32 (46,4)	172,0 [123,0; NB]	0,399 [0,223; 0,714] 0,0020
FeNOhigh-Teilpopulation							
24 Wochen	57	11 (19,3)	NB [NB; NB]	57	32 (56,1)	139,0 [98,00; NB]	0,237 [0,116; 0,483] <0,0001
a: Mithilfe eines Kaplan-Meier Schätzers.							
b: DRI: Mithilfe einer Cox-Regression mit Zeit bis zur ersten schweren Asthma-Exazerbation, für die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme nötig war, als Response-Variable und fünf Behandlungsgruppen, Eosinophile zu Baseline, Region und Anzahl der Asthma-Ereignisse vor Studienbeginn als unabhängige Variablen. QUEST: Mithilfe einer Cox-Regression mit Time-to-event als Response-Variable, und vier Behandlungsgruppen, Alter, Region, Eosinophile zu Baseline, Baseline ICS Dosierung und Anzahl der schweren Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn als unabhängige Variablen.							
c: VENTURE Gesamtpopulation: Mithilfe einer Cox-Regression mit Time-to-event als Response-Variable und Behandlungsgruppe, optimierter OCS-Dosierung zu Baseline, Region, Anzahl der Ereignisse innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn und Eosinophile zu Baseline (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. VENTURE Teilpopulationen: Mithilfe einer Cox-Regression mit Time-to-event als Response-Variable und							

Behandlungsgruppe, optimierter OCS-Dosierung zu Baseline, Region, Anzahl der Ereignisse innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn als unabhängige Variablen.

Bemerkungen:

DRI: Die Time-to-Event Variable ist folgendermaßen definiert: Datum der ersten schweren Asthma-Exazerbation – Datum der Erstdosis. Für Patienten, die keine schwere Asthma Exazerbation, bis zum Datum der letzten Behandlung + 14 Tage hatten, wird die Zeit zensiert zum Zeitpunkt der letzten Behandlung + 14 Tage.

QUEST: 24 Wochen: Die Time-to-Event Variable ist folgendermaßen definiert: Datum des ersten Ereignisses – Datum der Erstdosis + 1. Für Patienten, die kein Ereignis bis Woche 24 hatten, wird die Zeit zensiert zum Zeitpunkt der Erstdosis + 128 Tage. 52 Wochen: Die Time-to-Event Variable ist folgendermaßen definiert: Datum des ersten Ereignisses – Datum der Erstdosis + 1. Für Patienten, die kein Ereignis hatten, oder kein Ereignis bis zum Datum der Erstdosis + 14 Tage oder dem Datum des letzten Kontakts hatten, wird die Zeit zensiert zum Zeitpunkt der Erstdosis + 14 Tage oder dem Datum des letzten Kontakts, je nachdem was zuerst eingetreten ist.

VENTURE: Die Time-to-Event Variable ist folgendermaßen definiert: Datum der ersten schwerwiegenden Exazerbation – Datum der Randomisierung + 1. Für Patienten, die kein Ereignis bis zur Visite 11 oder dem Datum des letzten Kontakts hatten, wird die Zeit zensiert zum Zeitpunkt der Visite 11 oder dem Datum des letzten Kontakts, je nachdem was zuerst eingetreten ist.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NB: nicht berechenbar

DRI12544

Die Auswertung Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-41). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

QUEST

Die Auswertung Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-41). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Analyse nach 52-wöchiger Behandlungszeit bestätigt die Ergebnisse der ICShigh-Population. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

VENTURE

Die Auswertung Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh und FeNOhigh-Teilpopulationen einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-41). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

DRI12544 und QUEST: ICShigh-Population

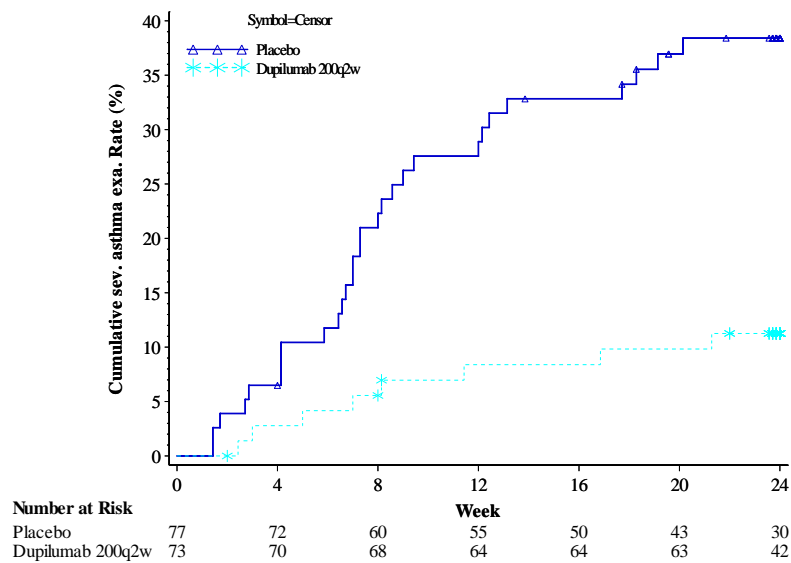


Abbildung 4-4: DRI12544-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.

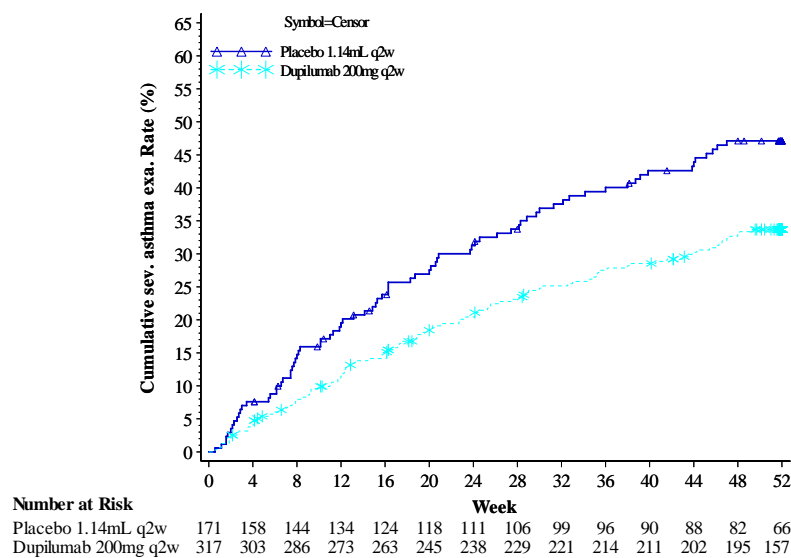


Abbildung 4-5: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.

VENTURE: Gesamtpopulation

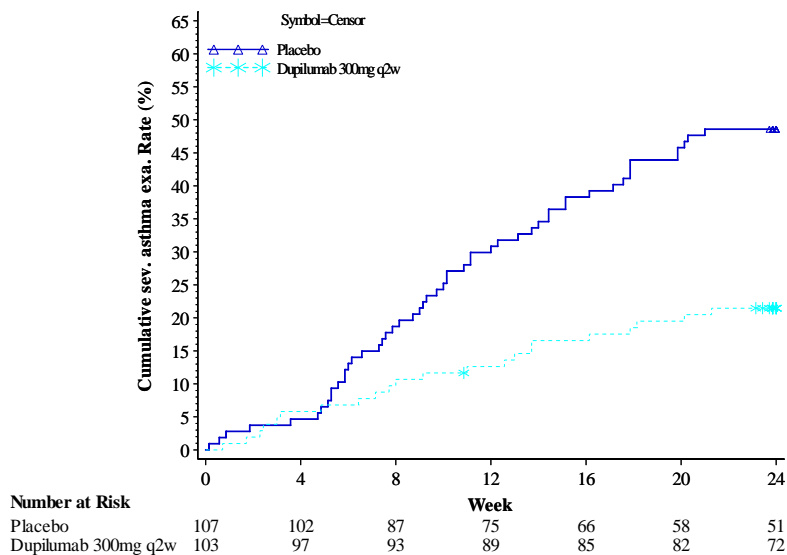


Abbildung 4-6: VENTURE-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der Gesamtpopulation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.

VENTURE: EOShigh-Teilpopulation

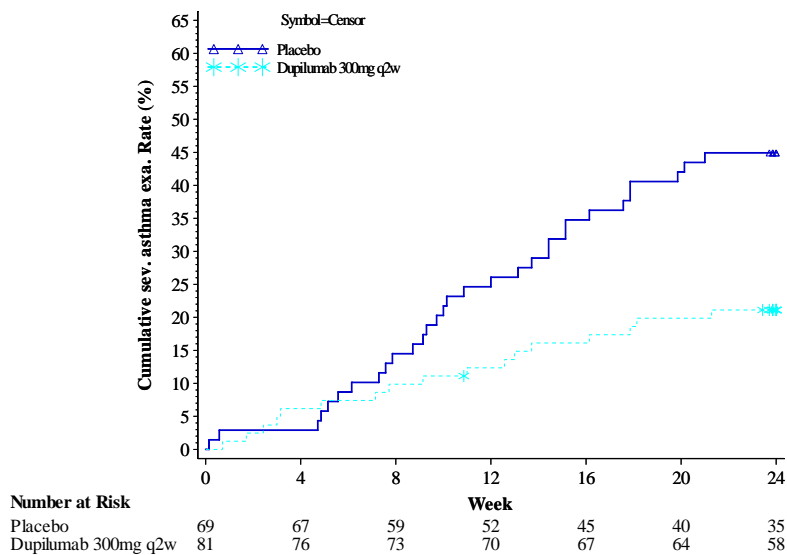


Abbildung 4-7: VENTURE-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der EOShigh-Teilpopulation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.

VENTURE: FeNOhigh-Teilpopulation

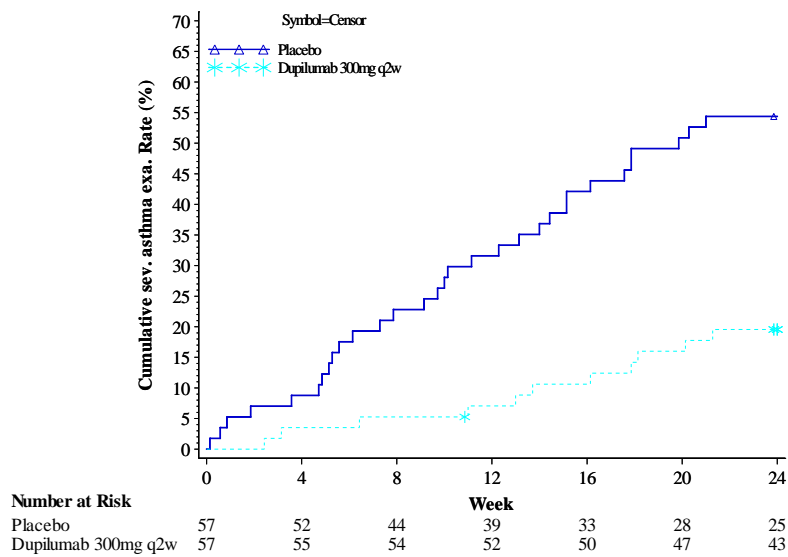


Abbildung 4-8: VENTURE-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der FeNOhigh-Teilpopulation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.

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.

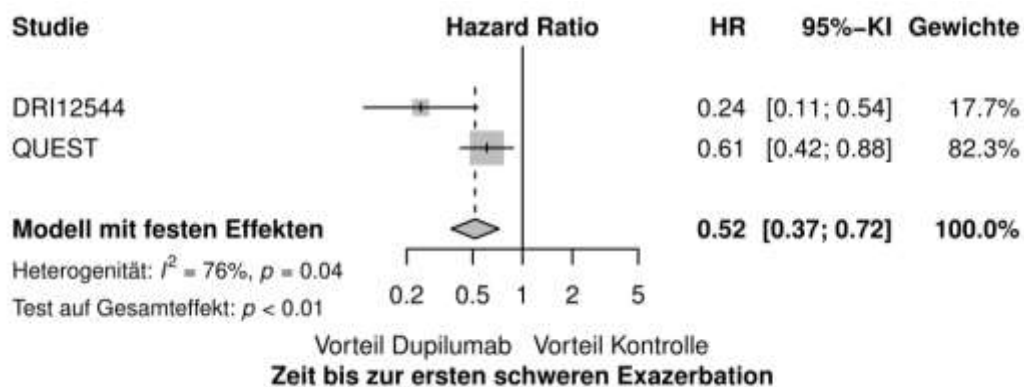


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS-high-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

Die Meta-Analyse der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine heterogene Datenlage (Abbildung 4-9). Die Meta-Analyse kann daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

4.3.1.3.1.3.4 Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Dupilumab 200 mg			Placebo			Behandlungseffekt
Studie	N	n (%)	Median ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b , p-Wert ^c
ICShigh-Population							
DRI12544							
24 Wochen	75	3 (4,1)	NB [NB; NB]	77	4 (5,2)	NB [NB; NB]	0,569 [0,124; 2,621]; 0,6758
QUEST							
24 Wochen	317	6 (1,9)	NB [NB; NB]	172	8 (4,7)	NB [NB; NB]	0,383 [0,131; 1,122]; 0,0803
52 Wochen	317	12 (3,8)	NB [NB; NB]	172	12 (7,0)	NB [NB; NB]	0,521 [0,233; 1,166]; 0,1128
	Dupilumab 300 mg			Placebo			Behandlungseffekt
Studie	N	n (%)	Median ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] ^b , p-Wert ^c
VENTURE							
Gesamtpopulation							
24 Wochen	103	4 (3,9)	NB [NB; NB]	107	8 (7,5)	NB [NB; NB]	0,606 [1,179; 2,048]; 0,4202
EOShigh-Teilpopulation							
24 Wochen	81	2 (2,5)	NB [NB; NB]	69	4 (5,8)	NB [NB; NB]	0,436 [0,078; 2,445]; 0,3456
FeNOhigh-Teilpopulation							
24 Wochen	57	1 (1,8)	NB [NB; NB]	57	6 (10,5)	NB [NB; NB]	0,215 [0,025; 1,877]; 0,1644

a: Mithilfe eines Kaplan-Meier Schätzers.

b: DRI: Mithilfe einer Cox-Regression mit Zeit bis zur ersten schweren Asthma-Exazerbation, für die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme nötig war, als Response-Variable und fünf Behandlungsgruppen, Eosinophile zu Baseline, Region und Anzahl der Asthma-Ereignisse vor Studienbeginn als unabhängige Variablen. QUEST: Mithilfe einer Cox-Regression mit Time-to-event als Response-Variable und vier Behandlungsgruppen, Alter, Region, Eosinophile zu Baseline, Baseline ICS Dosierung und Anzahl der schweren Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn als unabhängige Variablen.

c: DRI: Mithilfe eines Log-rank Tests mit Region als Stratifizierungsfaktor.

d: VENTURE Gesamtpopulation: Mithilfe einer Cox-Regression mit Time-to-event als Response-Variable und Behandlungsgruppe, optimierter OCS-Dosierung zu Baseline, Region, Anzahl der Ereignisse innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn und Eosinophile zu Baseline (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. VENTURE Teilpopulationen: Mithilfe einer Cox-Regression mit Time-to-event als Response-Variable und Behandlungsgruppe, optimierter OCS-Dosierung zu Baseline, Region, Anzahl der Ereignisse innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn als unabhängige Variablen.

Bemerkungen:

DRI: Die Time-to-Event Variable ist folgendermaßen definiert: Datum der ersten schweren Asthma-Exazerbation, für die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme nötig war – Datum der Erstdosis. Für Patienten, die keine schwere Asthma-Exazerbation, für die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme nötig war, bis zum Datum der letzten Behandlung + 14 Tage hatten, wird die Zeit zensiert zum Zeitpunkt der letzten Behandlung + 14 Tage.

QUEST: 24 Wochen: Die Time-to-Event Variable ist folgendermaßen definiert: Datum des ersten Ereignisses – Datum der Erstdosis + 1. Für Patienten, die kein Ereignis bis Woche 24 hatten, wird die Zeit zensiert zum Zeitpunkt der Erstdosis + 128 Tage. 52 Wochen: Die Time-to-Event Variable ist folgendermaßen definiert: Datum des ersten Ereignisses – Datum der Erstdosis + 1. Für Patienten, die kein Ereignis hatten, oder kein Ereignis bis zum Datum der Erstdosis + 14 Tage oder dem Datum des letzten Kontakts hatten, wird die Zeit zensiert zum Zeitpunkt der Erstdosis + 14 Tage oder dem Datum des letzten Kontakts, je nachdem was zuerst eingetreten ist.

VENTURE: Die Time-to-Event Variable ist folgendermaßen definiert: Datum der ersten schwerwiegenden Exazerbation – Datum der Randomisierung + 1. Für Patienten, die kein Ereignis bis zur Visite 11 oder dem Datum des letzten Kontakts hatten, wird die Zeit zensiert zum Zeitpunkt der Visite 11 oder dem Datum des letzten Kontakts, je nachdem was zuerst eingetreten ist.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NB: nicht berechenbar

DRI12544

Die Auswertung der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistischen Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-42).

QUEST

Die Auswertung der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, ergibt sowohl nach 24-wöchiger, als auch nach 52-wöchiger Behandlungszeit keinen statistischen Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-42).

VENTURE

Die Auswertung der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOSHhigh und FeNOhigh-Teilpopulationen keinen statistischen Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-42).

DRI12544 und QUEST: ICShigh-Population

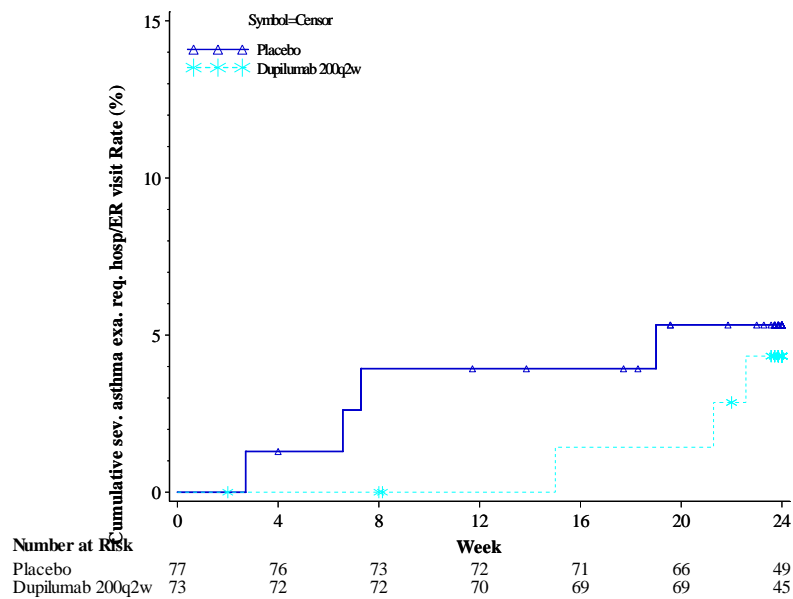


Abbildung 4-10: DRI12544-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.

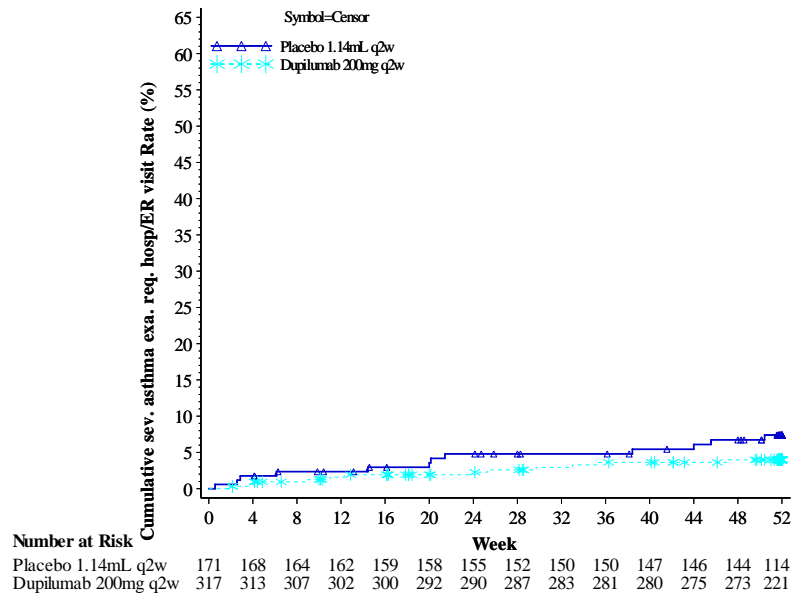


Abbildung 4-11: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.

VENTURE: Gesamtpopulation

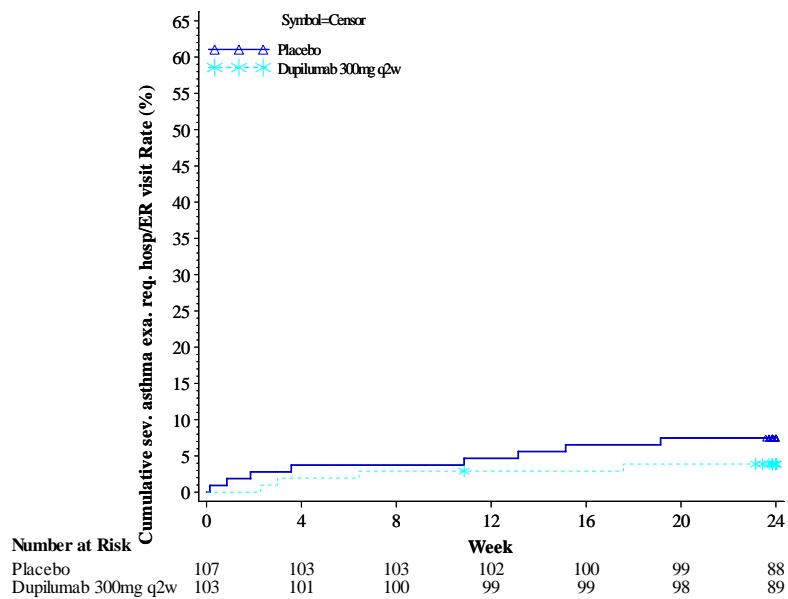


Abbildung 4-12: VENTURE-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in der Gesamtpopulation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.

VENTURE: EOShigh-Teilpopulation

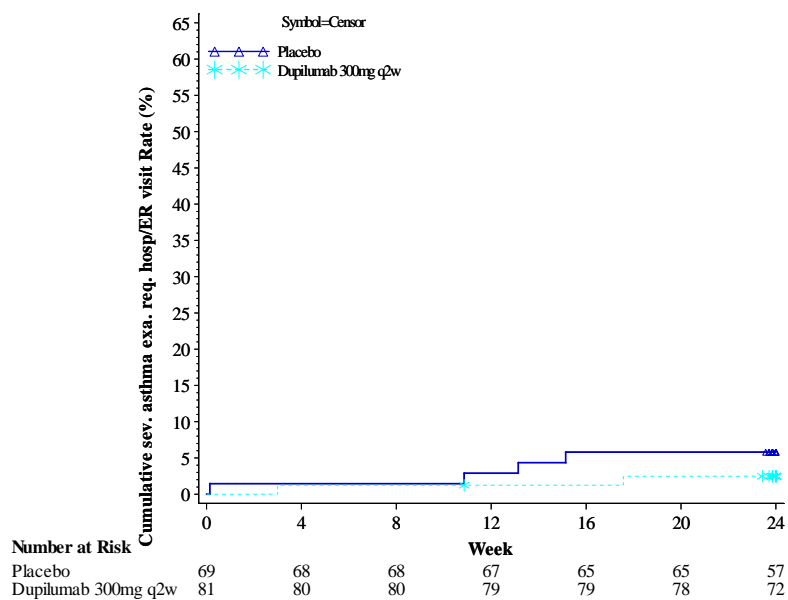


Abbildung 4-13: VENTURE-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in der EOShigh-Teilpopulation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.

VENTURE: FeNOhigh-Teilpopulation

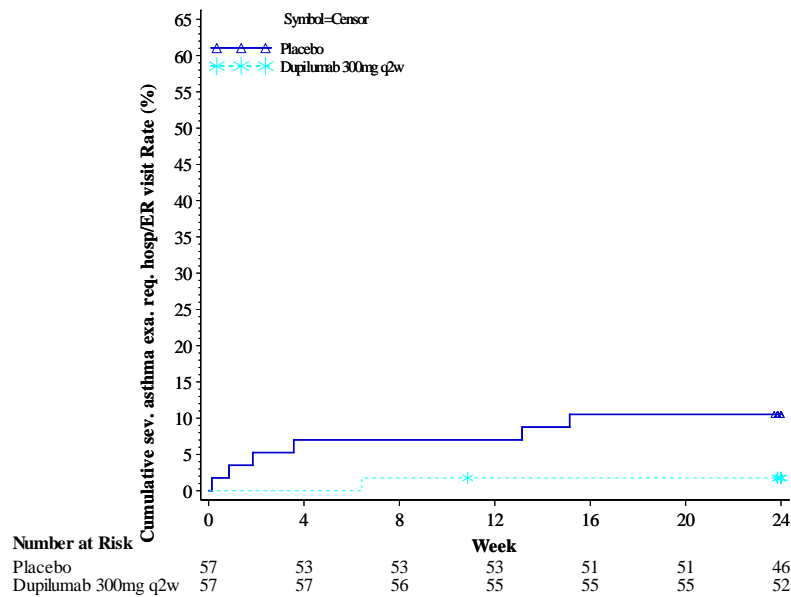


Abbildung 4-14: VENTURE-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in der FeNOhigh-Teilpopulation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.

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.

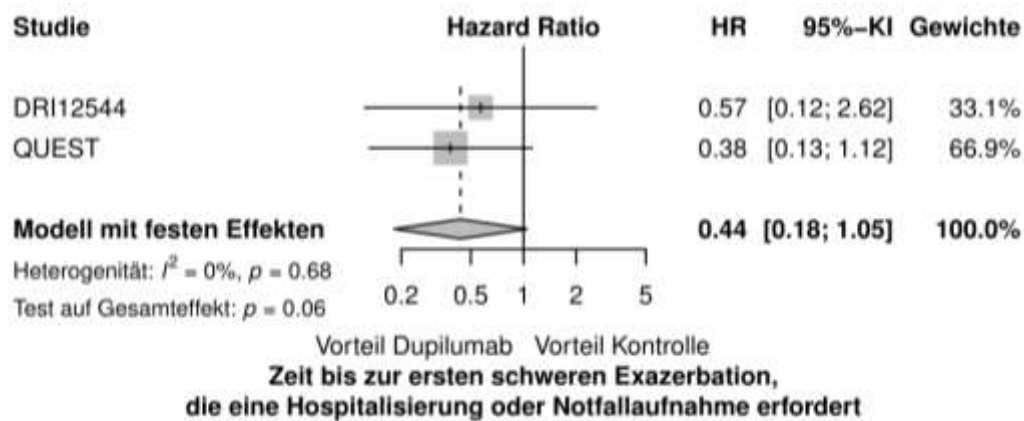


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

Die Meta-Analyse der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern, zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-15). Die Einzelstudienresultate zeigen zum Zeitpunkt 24 Wochen jeweils einen numerischen Vorteil, jedoch keinen signifikanten Behandlungsunterschied von Dupilumab im Vergleich zur Kontrolle. Die Meta-Analyse der beiden Studien liefert ein knapp nicht signifikantes Ergebnis.

4.3.1.3.1.3.5 Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
DRI12544					
24 Wochen	73	8 (11,0)	77	29 (37,7)	0,20 [0,09; 0,48]; 0,0003 0,29 [0,14; 0,59]; 0,0007 -26,70 [-39,73; -13,68]; <0,0001
QUEST					
24 Wochen	317	63 (19,9)	171	52 (30,4)	0,57 [0,37; 0,87]; 0,0093 0,65 [0,48; 0,90]; 0,0085 -10,54 [-18,72; -2,35]; 0,0117
52 Wochen	317	109 (34,4)	172	82 (47,7)	0,58 [0,39; 0,84]; 0,0042 0,72 [0,58; 0,90]; 0,0033 -13,29 [-22,41; -4,16]; 0,0044
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
VENTURE					
Gesamtpopulation					
24 Wochen	103	23 (22,3)	107	53 (49,5)	0,29 [0,16; 0,53]; < 0,0001 0,45 [0,30; 0,68]; 0,0001 -27,20 [-39,70; -14,70]; < 0,0001
EOShigh-Teilpopulation					
24 Wochen	81	18 (22,2)	69	32 (46,4)	0,33 [0,16; 0,67]; 0,0021 0,48 [0,30; 0,77]; 0,0027 -24,15 [-39,12; -9,19]; 0,0017
FeNOhigh-Teilpopulation					
24 Wochen	57	11 (19,3)	57	32 (56,1)	0,19 [0,08; 0,43]; <0,0001 0,34 [0,19; 0,61]; 0,0003 -36,84 [-53,48; -20,20]; <0,0001
a: Nach Walds Methode mit SAS LOGISTIC geschätzt.					
b: Mit SAS FREQ geschätzt.					
c: Mit SAS GLIMMIX geschätzt unter Verwendung des folgenden Modells: criterion = treatment.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio					

DRI12544

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab

gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-43). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

QUEST

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-43). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Analyse nach 52-wöchiger Behandlungszeit bestätigt diese Ergebnisse in der ICShigh-Population. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

VENTURE

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh und FeNOhigh-Teilpopulationen einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-43). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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.

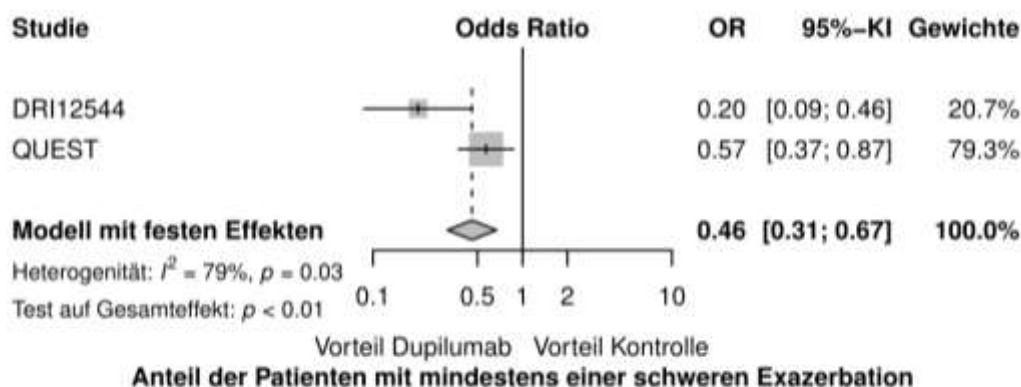


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)

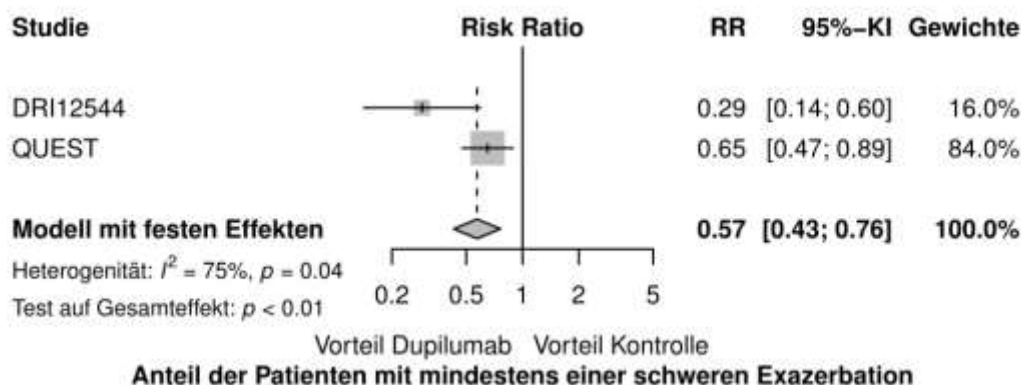


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risk Ratio)

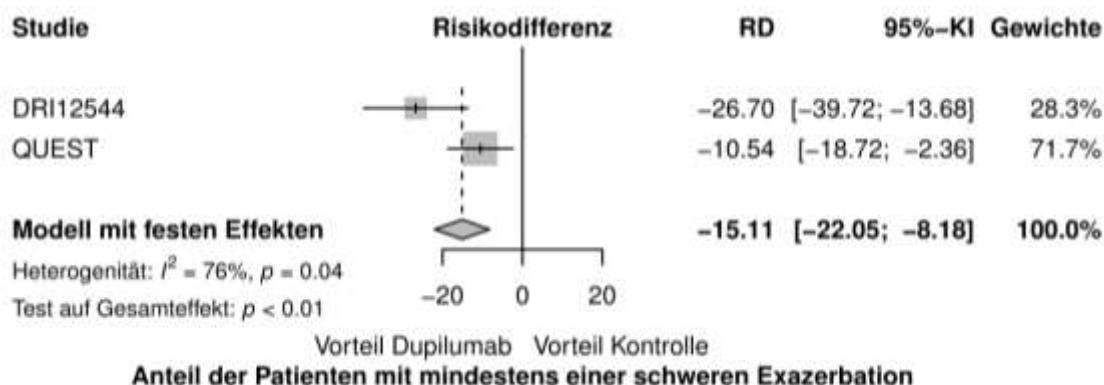


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine heterogene Datenlage (Abbildung 4-16, Abbildung 4-17 und Abbildung 4-18). Die Meta-Analyse kann daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

4.3.1.3.1.3.6 Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
DRI					
24 Wochen	73	3 (4,1)	77	4 (5,2)	0,78 [0,17; 3,62]; 0,7533 0,79 [0,18; 3,41]; 0,7535 -1,09 [-7,84; 5,67]; 0,7522
QUEST					
24 Wochen	317	6 (1,9)	171	8 (4,7)	0,39 [0,13; 1,15]; 0,0888 0,40 [0,14; 1,15]; 0,0887 -2,79 [-6,29; 0,72]; 0,1194
52 Wochen	317	13 (4,1)	172	12 (7,0)	0,57 [0,25; 1,28]; 0,1728 0,59 [0,27; 1,26]; 0,1719 -2,88 [-7,27; 1,52]; 0,1993
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
VENTURE					
Gesamtpopulation					
24 Wochen	103	4 (3,9)	107	8 (7,5)	0,50 [0,15; 1,71]; 0,2702 0,52 [0,16; 1,67]; 0,2722 -3,59 [-9,86; 2,67]; 0,2593
EOShigh-Teilpopulation					
24 Wochen	81	2 (2,5)	69	4 (5,8)	0,41 [0,07; 2,32]; 0,3140 0,43 [0,08; 2,26]; 0,3155 -3,33 [-9,85; 3,19]; 0,3148
FeNOhigh-Teilpopulation					
24 Wochen	57	1 (1,8)	57	6 (10,5)	0,15 [0,02; 1,30]; 0,0858 0,17 [0,02; 1,34]; 0,0921 -8,77 [-17,53; -0,01]; 0,0497
a: Nach Walds Methode mit SAS LOGISTIC geschätzt.					
b: Mit SAS FREQ geschätzt.					
c: Mit SAS GLIMMIX geschätzt unter Verwendung des folgenden Modells: criterion = treatment					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio					

DRI12544

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-44).

QUEST

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, ergibt nach 24- und 52-wöchiger Behandlungszeit keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (Tabelle 4-44).

VENTURE

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh und FeNOhigh-Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-44).

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.

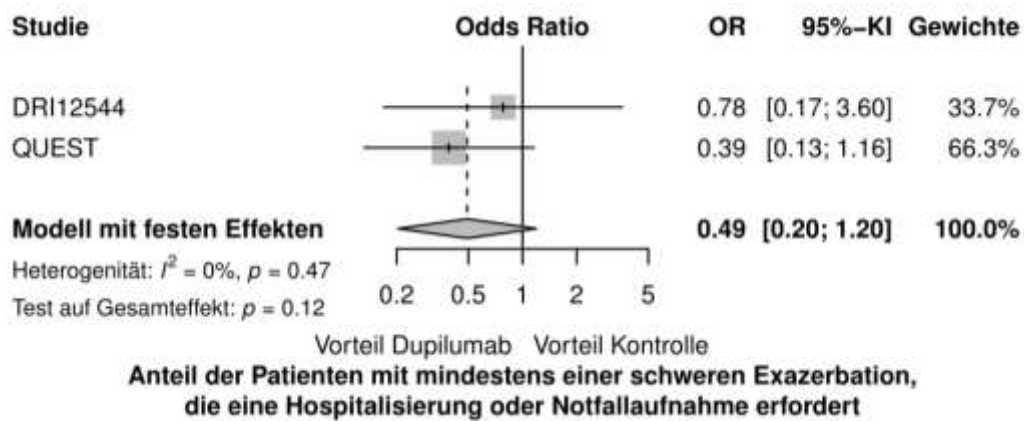


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)

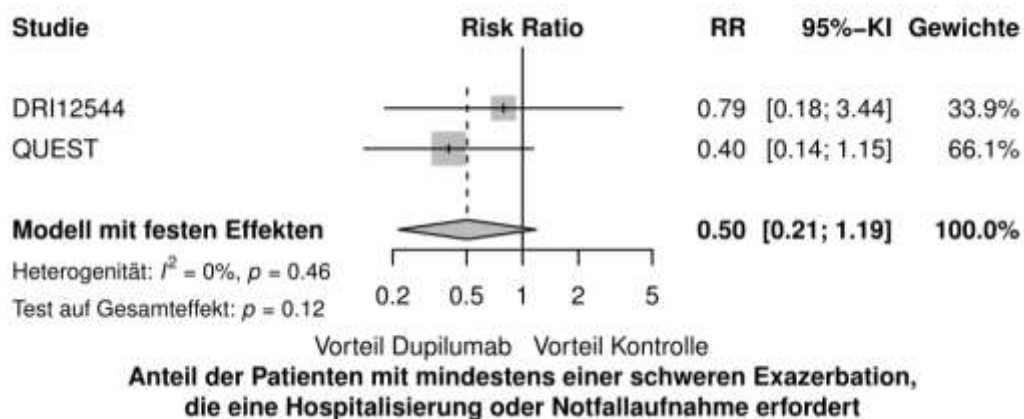


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risk Ratio)

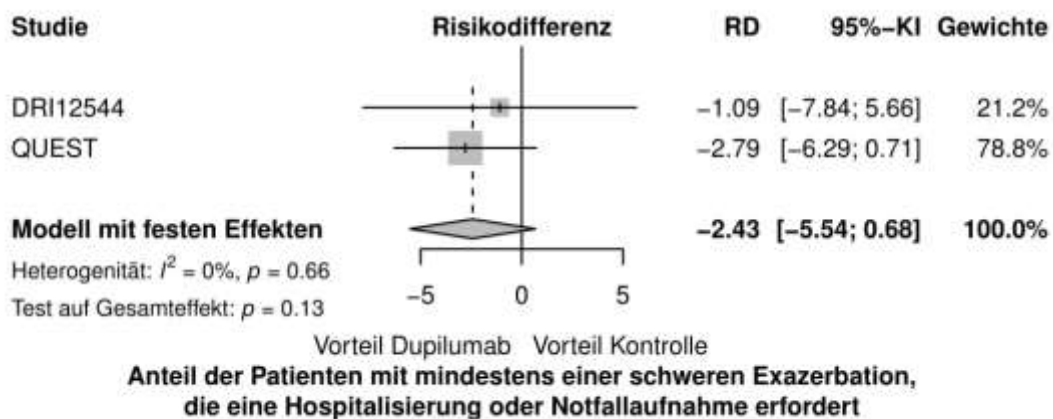


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-19, Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21). Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Lungenfunktion – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung der Lungenfunktion

Studie	Operationalisierung
DRI12544	<p>Der Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert wurde im Rahmen der spirometrischen Lungenfunktionsprüfung nach einer Auswaschphase („Wash-out period“) ohne Bronchodilatator mithilfe eines Spirometers erhoben. Die Spirometriemessung wurde, sofern möglich, immer morgens durchgeführt, wobei jeweils dasselbe Spirometer und dieselbe Technik (inklusive Kalibrierung) angewendet wurden und sofern möglich, dieselbe Person die Messung durchführte.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline
QUEST	<p>Operationalisierung analog zu DRI12544.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline
VENTURE	<p>Operationalisierung analog zu DRI12544.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline
FEV1: Einsekundenkapazität (<i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i>)	

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 Lungenfunktion 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
DRI12544	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
QUEST	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
VENTURE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DRI 12544

Das Verzerrungspotential der Studie DRI12544 ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

QUEST

Das Verzerrungspotential der Studie QUEST ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

VENTURE

Das Verzerrungspotential der Studie VENTURE ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
ICShigh-Population												
DRI12544												
24 Wochen	75	1,73 (0,54)	67	2,04 (0,66)	0,25 (0,04)	77	1,70 (0,50)	53	1,81 (0,64)	0,05 (0,04)	0,21 [0,09; 0,32]; 0,0005	0,605 [0,265; 0,945]
QUEST												
24 Wochen	317	1,69 (0,56)	302	1,97 (0,74)	0,32 (0,02)	172	1,74 (0,55)	164	1,85 (0,66)	0,14 (0,03)	0,17 [0,10; 0,25]; <0,0001	0,427 [0,239; 0,614]
52 Wochen			282	2,00 (0,76)	0,33 (0,02)			161	1,85 (0,63)	0,14 (0,03)	0,19 [0,11; 0,27]; <0,0001	0,471 [0,282; 0,660]
	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
Gesamtpopulation												
VENTURE												
24 Wochen	103	1,53 (0,53)	97	1,84 (0,60)	0,22 (0,05)	107	1,63 (0,61)	104	1,63 (0,65)	0,01 (0,05)	0,22 [0,09; 0,34] 0,0007	0,488 [0,210; 0,767]
EOShigh-Teilpopulation												
24 Wochen	81	1,56 (0,55)	76	1,89 (0,60)	0,32 (0,06)	69	1,68 (0,61)	66	1,74 (0,71)	0,09 (0,06)	0,22 [0,06; 0,38] 0,0062	0,464 [0,134; 0,795]
FeNOhigh-Teilpopulation												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert ^a	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
24 Wochen	57	1,68 (0,55)	54	2,00 (0,56)	0,20 (0,08)	57	1,64 (0,59)	55	1,66 (0,67)	-0,01 (0,07)	0,21 [0,02; 0,40] 0,0283	0,431 [0,047; 0,815]

a: DRI: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable und den fünf Behandlungsgruppen, Region, Eosinophile zu Baseline, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. QUEST: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes bis zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und den vier Behandlungsgruppen, Alter, Geschlecht, Basline-Wert, Region, Eosinophile zu Baseline, Baseline ICS Dosierungslevel, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert, Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. VENTURE: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable und der Behandlungsgruppe, Alter, Geschlecht, Basline-Wert, optimierter OCS-Dosierung zu Baseline, Region, Eosinophile zu Baseline (<0.15, ≥0.15 Giga/L), Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

DRI12544

Die Auswertung der absoluten Veränderung des FEV1-Wertes ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-47). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 nicht mit ein, sodass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab besteht (Tabelle 4-47).

QUEST

Die Auswertung der absoluten Veränderung des FEV1-Wertes ergibt sowohl nach 24-wöchiger, als auch nach 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu beiden Analysezeitpunkten besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (Tabelle 4-47).

VENTURE

Die Auswertung der absoluten Veränderung des FEV1-Wertes ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der Gesamtpopulation, der EOShigh-Teilpopulation und in der FeNOhigh-Teilpopulation einen signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-47). Lediglich in der Gesamtpopulation schließt das Konfidenzintervall des Hedges' g den Wert 0,2 nicht mit ein und der Effekt liegt demnach in einem klinisch relevanten Bereich.

Sensitivitätsanalysen

Für den primären, bzw. ko-primären Endpunkt der Studien DRI12544 und QUEST, „Veränderung des FEV1-Wertes“, wurden Sensitivitätsanalysen im Studienprotokoll prä-definiert um den adäquaten Umgang mit fehlenden Werten zu überprüfen.

Tabelle 4-48: Sensitivitätsanalysen der DRI12544- und QUEST-Studien

	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
	N	Veränderung MW(SE) ^a	N	Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert ^a
ICShigh-Population					
Pattern mixture model by multiple imputation (PMM-MI)^a					
DRI12544					
24 Wochen	75	0,27 (0,04)	77	0,07 (0,04)	0,20 [0,08; 0,32]; 0,0008
QUEST					
24 Wochen	316	0,33 (0,02)	172	0,15 (0,03)	0,17 [0,10; 0,25]; < 0,0001
52 Wochen	316	0,35 (0,02)	172	0,16 (0,03)	0,19 [0,11; 0,26]; < 0,0001
Pattern mixture model by control-based multiple imputation (PMM-CBMI)^b					
DRI12544					
24 Wochen	75	0,26 (0,04)	77	0,07 (0,04)	0,19 [0,08; 0,31]; 0,0011
^a Pattern-mixture-Modell mit multipler Imputation (PMM-MI).					
^b PMM-CBMI mit Imputation, basierend auf die beobachteten Ereignisse in der Placebo-Gruppe.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten					

Die Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung des Umgangs mit fehlenden Werten bestätigen das Ergebnis der Primäranalysen und zeigt deutlich signifikante Behandlungsunterschiede in den ICShigh-Populationen der DRI12544- und QUEST-Studien zugunsten von Dupilumab.

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.

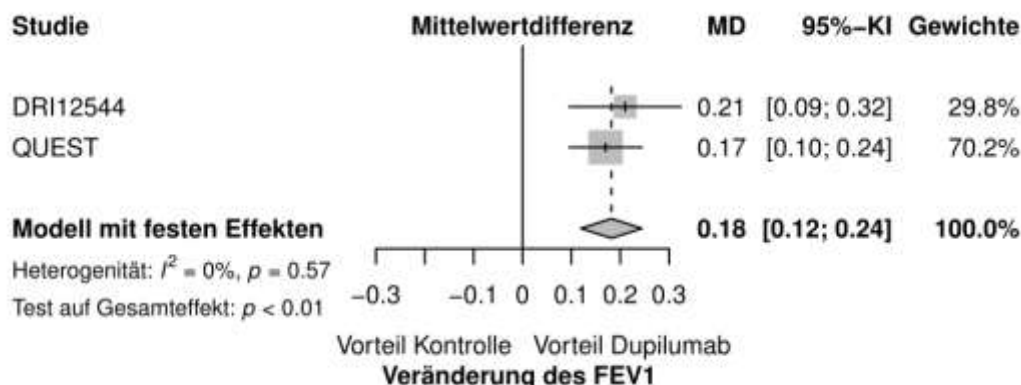


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für die absolute Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)

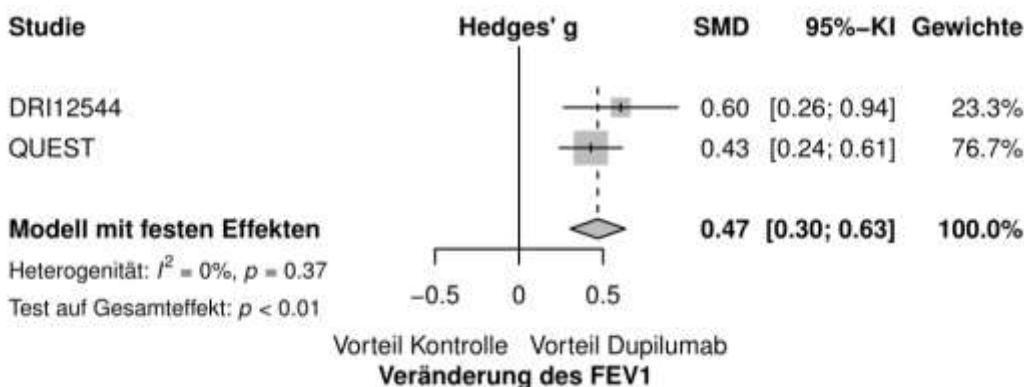


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für die absolute Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die absolute Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-22 und Abbildung 4-23). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: LOAC-Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von LOAC-Ereignissen

Studie	Operationalisierung
DRI12544	<p>Ein LOAC-Ereignis ist definiert als das Eintreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 6 zusätzliche Inhalationen mit Bedarfsmedikation (Salbutamol/Albuterol oder Levosalbutamol/Levalbuterol) innerhalb von 24 Stunden (verglichen mit Baseline) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen oder • Erhöhung der ICS-Dosis auf die ≥ 4-fache Dosis verglichen mit Visite 2 oder • Schwere Exazerbation, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 3-tägige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder ○ eine Hospitalisierung oder eine Notfallaufnahme, verursacht durch Asthmasymptome, die eine Behandlung mit Kortikosteroiden erfordern <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Rate der LOAC-Ereignisse • Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis • Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC-Ereignis
QUEST	<p>Ein LOAC-Ereignis ist definiert als das Eintreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 6 zusätzliche Inhalationen mit Bedarfsmedikation (Salbutamol/Albuterol oder Levosalbutamol/Levalbuterol) innerhalb von 24 Stunden (verglichen mit Baseline) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen oder • Erhöhung der ICS-Dosis auf die ≥ 4-fache Dosis verglichen mit Visite 2 oder • Schwere Exazerbation, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 3-tägige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder ○ eine Hospitalisierung oder eine Notfallaufnahme, verursacht durch Asthmasymptome, die eine Behandlung mit Kortikosteroiden erfordern • $\geq 20\%$ Abfall im Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert verglichen mit Baseline oder • Abfall des morgendlichen oder abendlichen PEF um 30% oder mehr an zwei aufeinanderfolgenden Behandlungstagen, basierend auf dem definierten Stabilitätslimit. Das Stabilitätslimit der Behandlungsphase war definiert als der entsprechende mittlere morgendliche oder abendliche PEF innerhalb der letzten 7 Tage vor Randomisierung (Tag 1). <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Rate der LOAC-Ereignisse • Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis • Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC-Ereignis
VENTURE	nicht erhoben
ICS: inhalative Kortikosteroide; OCS: systemische Kortikosteroide; FEV1: Einsekundenkapazität; LOAC: loss of asthma control, PEF: expiratorischer Spitzenfluss	

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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für LOAC-Ereignisse 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
DRI12544	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
QUEST	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DRI 12544

Das Verzerrungspotential der Studie DRI12544 ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

QUEST

Das Verzerrungspotential der Studie QUEST ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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.

4.3.1.3.1.5.1 Jährliche Rate der LOAC-Ereignisse

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die jährliche Rate der LOAC-Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI], p-Wert
	Dupilumab 200 mg			Placebo			Behandlungseffekt ^a
ICShigh-Population							
DRI12544							
24 Wochen	73	17	0,479 [0,266; 0,861]	77	62	1,739 [1,185; 2,551]	0,275 [0,139; 0,545]; 0,0002
QUEST							
24 Wochen	317	307	2,084 [1,770; 2,454]	171	234	2,968 [2,442; 3,609]	0,702 [0,551; 0,895]; 0,0043
52 Wochen	317	642	2,070 [1,775; 2,414]	171	504	3,026 [2,509; 3,650]	0,684 [0,542; 0,862]; 0,0014
<p>a: DRI: Abgeleitet unter Verwendung eines negativ-binomialen Modells mit der Gesamtzahl an Ereignissen zwischen erster Dosis und letzter Dosis + 14 Tage als Zielvariable und als unabhängigen Variablen Behandlung (fünf Gruppen), Baseline-Eosinophilen-Gruppe, Länder/Regionen (gepoolt), Asthma-Ereignisse, und der logarithmierten Behandlungsdauer als offset-Variable. QUEST: Analysiert mithilfe eines negativ binomial Modells. Das Modell beinhaltet die Anzahl der Ereignisse innerhalb der ersten 24 Wochen der Behandlungsperiode als Response-Variable und Behandlungsgruppe, Alter, Region, Baseline-Eosinophilen-Subgruppe, Baseline ICS Dosis-Level und Anzahl schwerer Exazerbationen ein Jahr vor Studienbeginn als unabhängige Variablen, sowie die log-transformierte Behandlungsdauer als offset Variable. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten</p>							

DRI12544

Die Auswertung der jährlichen Rate der LOAC-Ereignisse ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-51). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

QUEST

Die Auswertung der jährlichen Rate der LOAC-Ereignisse ergibt sowohl nach 24-wöchiger, als auch nach 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-51). Zu beiden Analysezeitpunkten besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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.

Aufgrund der abweichenden Operationalisierung des Endpunktes LOAC-Ereignisse innerhalb der beiden Studien DRI12544 und QUEST sind die Daten medizinisch und methodisch nicht für eine Meta-Analyse geeignet.

4.3.1.3.1.5.2 Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab 200 mg			Placebo			Behandlungseffekt HR [95%-KI] ^b , p-Wert ^c
	N	n (%)	Median ^a [95%-KI]	N	n (%)	Median ^a [95%-KI]	
ICShigh-Population							
DRI12544							
24 Wochen	75	10 (13,7)	NB [NB; NB]	77	35 (45,5)	NB [97,00; NB]	0,242 [0,119; 0,492]; <0,0001
QUEST							
24 Wochen	317	158 (49,8)	NB [128,00; NB]	172	98 (57,3)	110,0 [82,00; 167,00]	0,778 [0,604; 1,001]; 0,0511
52 Wochen	317	199 (62,8)	162,0 [125,00; 206,00]	172	125 (73,1)	107,0 [78,00; 155,00]	0,743 [0,594; 0,93]; 0,0096
a: Mithilfe eines Kaplan-Meier Schätzers.							
b: DRI: Mithilfe einer Cox-Regression mit Zeit bis zur ersten schweren Asthma-Exazerbation, für die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme nötig war, als Response-Variable und fünf Behandlungsgruppen, Eosinophile zu Baseline, Region und Anzahl der Asthma-Ereignisse vor Studienbeginn als unabhängige Variablen. QUEST: Mithilfe einer Cox-Regression mit Time-to-event als Response-Variable und vier Behandlungsgruppen, Alter, Region, Eosinophile zu Baseline, Baseline ICS Dosierung und Anzahl der schweren Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn als unabhängige Variablen.							
c: DRI: Mithilfe eines Log-rank Tests mit Region als Stratifizierungsfaktor.							
Für weitere Bemerkungen s. Tabelle 4-41.							
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NB: nicht berechenbar							

DRI12544

Die Auswertung der Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-52). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

QUEST

Die Auswertung der Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit knapp keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab

Nach 52-wöchiger Behandlungszeit ergibt sich ein Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle in der ICShigh-Population (Tabelle 4-52). Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

DRI und QUEST: ICShigh-Population

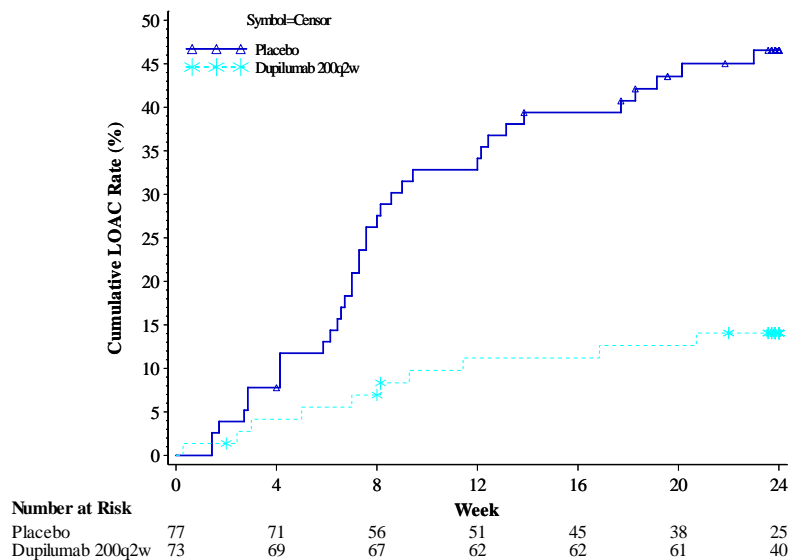


Abbildung 4-24: DRI12544-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis in der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.

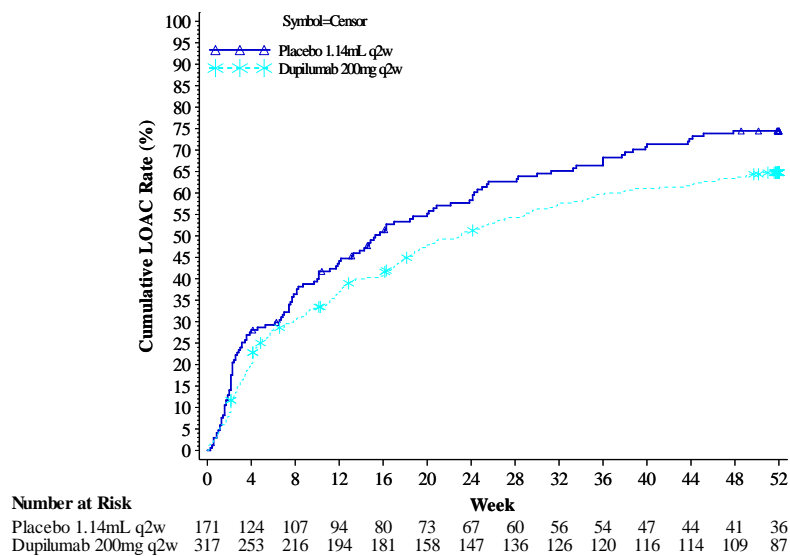


Abbildung 4-25: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis in der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo.

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.

Aufgrund der abweichenden Operationalisierung des Endpunktes LOAC-Ereignisse innerhalb der beiden Studien DRI12544 und QUEST sind die Daten aus medizinischen und methodischen Gründen nicht für eine Meta-Analyse geeignet.

4.3.1.3.1.5.3 Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC-Ereignis

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC-Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
DRI12544					
24 Wochen	73	10 (13,7)	77	35 (45,5)	0,19 [0,09; 0,43]; <0,0001 0,30 [0,16; 0,56]; 0,0002 -31,76 [-45,43; -18,08]; <0,0001
QUEST					
24 Wochen	317	158 (49,8)	171	98 (57,3)	0,74 [0,51; 1,08]; 0,1155 0,87 [0,73; 1,03]; 0,1077 -7,47 [-16,71; 1,78]; 0,1133
52 Wochen	317	199 (62,8)	171	125 (73,1)	0,62 [0,41; 0,93]; 0,0218 0,86 [0,76; 0,97]; 0,0164 -10,32 [-18,85; -1,80]; 0,0177
a: Nach Walds Methode mit SAS LOGISTIC geschätzt. b: Mit SAS FREQ geschätzt. c: Mit SAS GLIMMIX geschätzt unter Verwendung des folgenden Modells: criterion = treatment. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio					

DRI12544

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einem LOAC-Ereignis ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-53). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

QUEST

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einem LOAC-Ereignis ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied von Dupilumab gegenüber der Kontrolle in der ICShigh-Population (Tabelle 4-53). Nach 52-wöchiger Behandlungszeit ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-53).

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.

Aufgrund der abweichenden Operationalisierung des Endpunktes LOAC-Ereignisse innerhalb der beiden Studien DRI12544 und QUEST sind die Daten aus medizinischen und methodischen Gründen nicht für eine Meta-Analyse geeignet

4.3.1.3.1.6 Morbidität: Notfallmedikation – RCT

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung der täglichen Verwendung von Notfallmedikation

Studie	Operationalisierung
DRI12544	Die tägliche Verwendung von Notfallmedikation ist definiert als die angewendete Anzahl an Inhalationen von Bedarfs- und Notfalltherapie durch den Patienten. Die Notfallmedikation ist im Rahmen des elektronischen Tagebuchs erfasst. <i>Darstellung im Dossier:</i> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation (Inhalationen) zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline
QUEST	Operationalisierung analog zu DRI12544. <i>Darstellung im Dossier:</i> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation (Inhalationen) zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation (Inhalationen) zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline
VENTURE	Operationalisierung analog zu DRI12544. <i>Darstellung im Dossier:</i> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation (Inhalationen) zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

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 der täglichen Verwendung von Notfallmedikation 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
DRI12544	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
QUEST	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
VENTURE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DRI12544

Das Verzerrungspotential der Studie DRI12544 ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote der ICShigh-Population zum Zeitpunkt 24 Wochen ist hoch ($\geq 77,9\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

QUEST

Das Verzerrungspotential der Studie QUEST ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote der ICShigh-Population zu den Zeitpunkten 24 Wochen und 52 Wochen ist hoch ($\geq 93,0\%$, bzw. $\geq 85,2\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

VENTURE

Das Verzerrungspotential der Studie VENTURE ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote zum Zeitpunkt 24 Wochen ist in allen Populationen hoch (Gesamtpopulation: $\geq 95,1\%$; EOShigh: $\geq 90,9\%$; FeNOhigh: $\geq 93,0\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation (Inhalationen) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
ICShigh-Population												
DRI12544												
24 Wochen	75	3,34 (2,53)	68	2,92 (4,79)	-0,48 (0,43)	77	2,89 (2,76)	60	2,83 (3,39)	-0,09 (0,44)	-0,38 [-1,58; 0,81]; 0,5292	-0,109 [-0,448; 0,231]
QUEST												
24 Wochen	317	4,18 (4,85)	297	2,63 (4,04)	-1,41 (0,16)	172	3,57 (4,00)	160	2,67 (3,71)	-0,81 (0,21)	-0,60 [-1,11; -0,08]; 0,0235	-0,218 [-0,406; -0,029]
52 Wochen			270	2,48 (3,93)	-1,55 (0,17)			156	2,62 (3,74)	-0,96 (0,23)	-0,59 [-1,14; -0,04]; 0,0359	-0,203 [-0,393; -0,013]
	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
Gesamtpopulation												
VENTURE												
24 Wochen	103	4,29 (4,33)	98	2,72 (3,53)	-1,56 (0,28)	107	4,94 (6,65)	105	3,55 (4,80)	-1,28 (0,27)	-0,28 [-1,03; 0,47] 0,4666	-0,102 [-0,377; 0,173]
EOShigh-Teilpopulation												
24 Wochen	81	3,97 (3,85)	78	2,38 (3,04)	-1,85 (0,30)	69	4,88 (7,31)	67	3,39 (5,33)	-1,43 (0,32)	-0,43 [-1,27; 0,42] 0,3236	-0,163 [-0,488; 0,162]
FeNOhigh-Teilpopulation												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
24 Wochen	57	3,40 (3,40)	53	1,91 (2,25)	-2,27 (0,42)	57	6,52 (8,24)	56	4,09 (5,60)	-1,76 (0,40)	-0,51 [-1,59; 0,57] 0,3521	-0,184 [-0,573; 0,206]

a: DRI12544: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung der Anzahl der Inhalationen/Tag (Salbutamol/Albuterol oder Levosalbutamol/Levalbuterol) zur Symptomerleichterung bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable und die fünf Behandlungsgruppen, Region, Eosinophile zu Baseline, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. QUEST: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung der Anzahl der Inhalationen/Tag (Salbutamol/Albuterol oder Levosalbutamol/Levalbuterol) zur Symptomerleichterung bis zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable und die vier Behandlungsgruppen, Alter, Geschlecht, Basline-Wert, Region, Eosinophile zu Baseline, Baseline ICS Dosierungslevel, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert, Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. VENTURE: Aus einem MMRM- mit Veränderung der Anzahl der Inhalationen/Tag (Salbutamol/Albuterol oder Levosalbutamol/Levalbuterol) zur Symptomerleichterung bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable und die Behandlungsgruppe, Alter, Geschlecht, Basline-Wert, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region, Eosinophile zu Baseline (<0.15, ≥0.15 Giga/L), Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen.

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-56).

QUEST

Die Auswertung der Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation ergibt nach 24-wöchiger und 52-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle in der ICShigh-Population (Tabelle 4-56). Zu diesem Analysezeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt jedoch den Wert $-0,2$ mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem sicher klinisch irrelevanten Bereich liegt.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh und FeNOhigh-Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-56).

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.

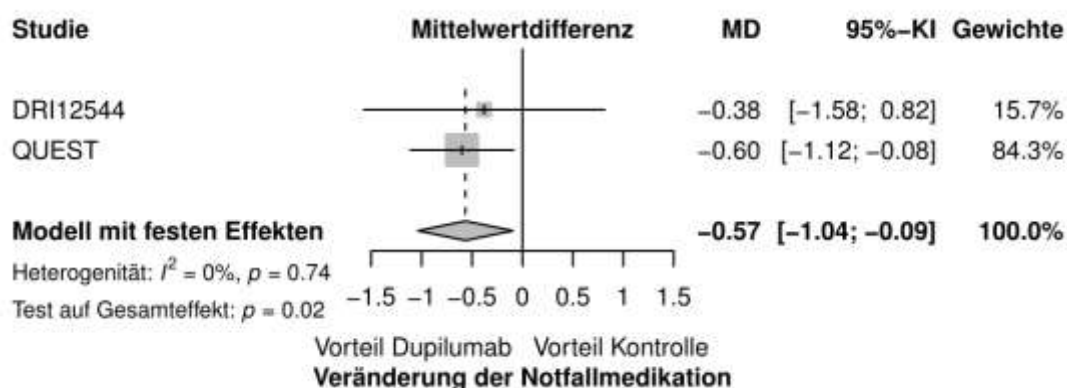


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für die Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation (Inhalationen) im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

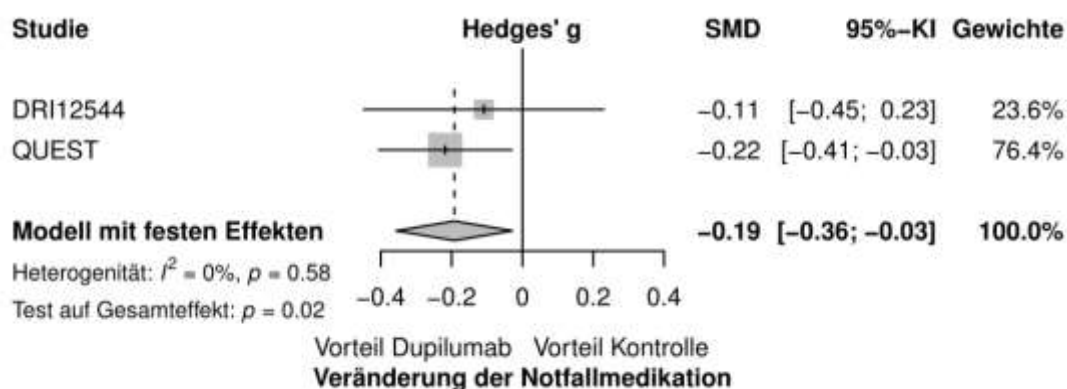


Abbildung 4-27: Meta-Analyse für die Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation (Inhalationen) im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) für die Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation (Inhalationen) zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-26 und Abbildung 4-27). Die QUEST-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Meta-Analyse ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.1.7 Morbidität: Nächtliches Erwachen – 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 von nächtlichem Erwachen

Studie	Operationalisierung
DRI12544	Jedes Erwachen in der Nacht aufgrund der Asthmaerkrankung wird als nächtliches Erwachen gewertet. Die Anzahl der Ereignisse des nächtlichen Erwachens ist von den Patienten im elektronischen Tagebuch berichtet. <i>Darstellung im Dossier:</i> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline
QUEST	Operationalisierung analog zu DRI12544. <i>Darstellung im Dossier:</i> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline
VENTURE	Operationalisierung analog zu DRI12544. <i>Darstellung im Dossier:</i> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

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 nächtliches Erwachen 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
DRI12544	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
QUEST	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
VENTURE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DRI12544

Das Verzerrungspotential der Studie DRI12544 ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote der ICShigh-Population zum Zeitpunkt 24 Wochen ist hoch ($\geq 76,6\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

QUEST

Das Verzerrungspotential der Studie QUEST ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote der ICShigh-Population zu den Zeitpunkten 24 Wochen und 52 Wochen ist hoch ($\geq 95,3\%$, bzw. $\geq 89,6\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

VENTURE

Das Verzerrungspotential der Studie VENTURE ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote zum Zeitpunkt 24 Wochen ist in allen Populationen hoch (Gesamtpopulation: $\geq 96,1\%$; EOShigh: $\geq 98,6\%$; FeNOhigh: $\geq 94,7\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		24 Wochen		Veränderung g MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%- KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
ICShigh-Population												
DRI12544												
24 Wochen	75	0,66 (0,90)	68	0,31 (0,98)	-0,32 (0,08)	77	0,50 (0,63)	59	0,20 (0,35)	-0,35 (0,07)	0,03 [-0,18; 0,23]; 0,8035	0,042 [-0,288; 0,371]
QUEST												
24 Wochen	317	0,66 (1,08)	302	0,24 (0,58)	-0,40 (0,03)	172	0,55 (0,83)	165	0,36 (0,76)	-0,22 (0,04)	-0,18 [-0,28; -0,08]; 0,0005	-0,338 [-0,526; -0,149]
52 Wochen			284	0,31 (0,99)	-0,34 (0,04)			158	0,31 (0,60)	-0,26 (0,05)	-0,08 [-0,20; 0,04]; 0,2043	-0,123 [-0,313; 0,067]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		24 Wochen		Veränderun g MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%- KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
Gesamtpopulation												
VENTURE												
24 Wochen	103	0,89 (1,41)	99	0,45 (0,91)	-0,39 (008)	107	0,75 (1,07)	106	0,49 (0,94)	-0,28 (0,08)	-0,10 [-0,32; 0,12] 0,3648	-0,126 [-0,401; 0,148]
EOShigh-Teilpopulation												
24 Wochen	81	0,72 (0,94)	79	0,35 (0,79)	-0,37 (0,08)	69	0,79 (1,20)	68	0,49 (1,05)	-0,27 (0,09)	-0,10 [-0,34; 0,14] 0,4005	-0,138 [-0,462; 0,186]
FeNOhigh-Teilpopulation												
24 Wochen	57	0,67 (0,84)	54	0,26 (0,64)	-0,51 (0,12)	57	0,96 (1,27)	56	0,66 (1,15)	-0,23 (0,11)	-0,28 [-0,58; 0,03] 0,0754	-0,344 [-0,724; 0,036]
<p>a: DRI12544: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung der Anzahl des nächtlichen Erwachens bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable und die fünf Behandlungsgruppen, Region, Eosinophile zu Baseline, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. QUEST: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung der Anzahl des nächtlichen Erwachens bis zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable und die vier Behandlungsgruppen, Alter, Geschlecht, Basline-Wert, Region, Eosinophile zu Baseline, Baseline ICS Dosierungslevel, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert, Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. VENTURE: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung der Anzahl des nächtlichen Erwachens bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable und die Behandlungsgruppe, Alter, Geschlecht, Basline-Wert, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region, Eosinophile zu Baseline (<0.15, ≥0.15 Giga/L), Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>												

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-59).

QUEST

Die Auswertung der Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle in der ICShigh-Population (Tabelle 4-59). Zu diesem Analysezeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt. Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergibt sich in der ICShigh-Population ein numerischer Vorteil, jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh und FeNOhigh-Teilpopulationen einen numerischen Vorteil, jedoch keinen statistischen Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-59).

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.

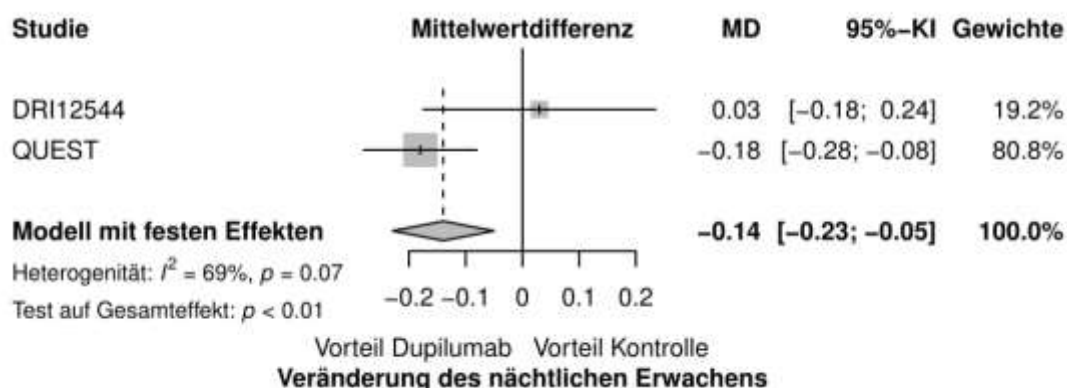


Abbildung 4-28: Meta-Analyse für die Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population); Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)

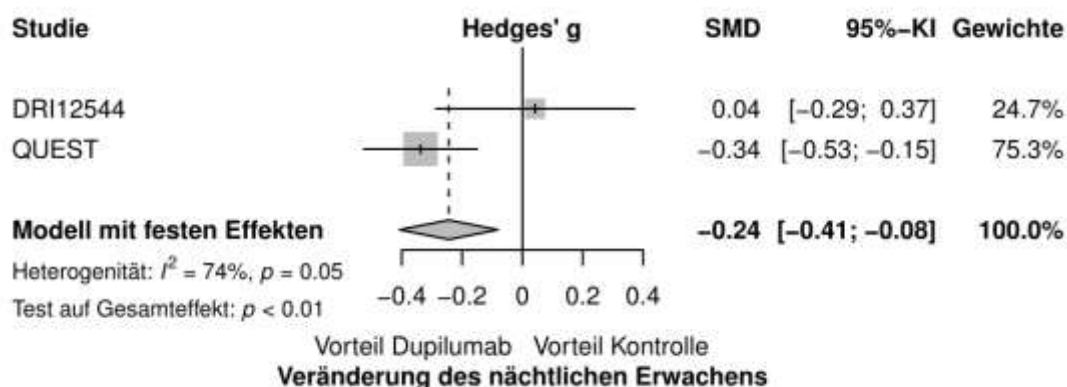


Abbildung 4-29: Meta-Analyse für die Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population); Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung zeigen nach 24 Wochen bei entgegengesetzten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-28 und Abbildung 4-29). Die QUEST-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Meta-Analyse ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.1.8 Morbidität: Asthmasymptomscore – RCT

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung des Asthmasymptomscores

Studie	Operationalisierung																		
DRI12544	<p>Der Asthmasymptomscore erfasst die Einschätzung der Patienten zu den Asthmasymptomen des zurückliegenden Tages oder der zurückliegenden Nacht. Entsprechend werden im morgendlichen Asthmasymptomscore (AM symptom score) die in der zurückliegenden Nacht aufgetretenen Asthmasymptome, und im abendlichen Asthmasymptomscore (PM symptom score) die Asthmasymptome während des Tages dokumentiert.</p> <p>Folgende Einschätzung dient den Patienten als Richtlinie:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>Morgendlicher Symptomscore:</th> <th>Abendlicher Symptomscore</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>keine Asthmasymptome, kein nächtliches Erwachen</td> <td>sehr gut, keine Asthmasymptome</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>gut geschlafen, jedoch einige Beschwerden am Morgen, kein nächtliches Erwachen</td> <td>eine Episode mit Keuchen, Husten oder Kurzatmigkeit</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>einmaliges nächtliches Erwachen verursacht durch Asthma (früheres Aufwachen eingeschlossen)</td> <td>Mehr als eine Episode mit Keuchen, Husten oder Kurzatmigkeit ohne Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Mehrfaches nächtliches Erwachen verursacht durch Asthma (früheres Aufwachen eingeschlossen)</td> <td>Keuchen, Husten, oder Kurzatmigkeit zum größten Teil des Tages, die die normalen Aktivitäten zum Teil beeinträchtigen</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>schlechte Nacht, aufgrund der Asthmaerkrankung den Großteil der Nacht wach geblieben</td> <td>Asthma sehr schlecht, tägliche Aktivitäten können nicht wie üblich ausgeführt werden</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,35$ zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,35$ zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline 	Score	Morgendlicher Symptomscore:	Abendlicher Symptomscore	0	keine Asthmasymptome, kein nächtliches Erwachen	sehr gut, keine Asthmasymptome	1	gut geschlafen, jedoch einige Beschwerden am Morgen, kein nächtliches Erwachen	eine Episode mit Keuchen, Husten oder Kurzatmigkeit	2	einmaliges nächtliches Erwachen verursacht durch Asthma (früheres Aufwachen eingeschlossen)	Mehr als eine Episode mit Keuchen, Husten oder Kurzatmigkeit ohne Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten	3	Mehrfaches nächtliches Erwachen verursacht durch Asthma (früheres Aufwachen eingeschlossen)	Keuchen, Husten, oder Kurzatmigkeit zum größten Teil des Tages, die die normalen Aktivitäten zum Teil beeinträchtigen	4	schlechte Nacht, aufgrund der Asthmaerkrankung den Großteil der Nacht wach geblieben	Asthma sehr schlecht, tägliche Aktivitäten können nicht wie üblich ausgeführt werden
Score	Morgendlicher Symptomscore:	Abendlicher Symptomscore																	
0	keine Asthmasymptome, kein nächtliches Erwachen	sehr gut, keine Asthmasymptome																	
1	gut geschlafen, jedoch einige Beschwerden am Morgen, kein nächtliches Erwachen	eine Episode mit Keuchen, Husten oder Kurzatmigkeit																	
2	einmaliges nächtliches Erwachen verursacht durch Asthma (früheres Aufwachen eingeschlossen)	Mehr als eine Episode mit Keuchen, Husten oder Kurzatmigkeit ohne Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten																	
3	Mehrfaches nächtliches Erwachen verursacht durch Asthma (früheres Aufwachen eingeschlossen)	Keuchen, Husten, oder Kurzatmigkeit zum größten Teil des Tages, die die normalen Aktivitäten zum Teil beeinträchtigen																	
4	schlechte Nacht, aufgrund der Asthmaerkrankung den Großteil der Nacht wach geblieben	Asthma sehr schlecht, tägliche Aktivitäten können nicht wie üblich ausgeführt werden																	
QUEST	<p>Operationalisierung analog zu DRI12544.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline 																		

- Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline
- Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline
- Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,35$ zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,35$ zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,35$ zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,35$ zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline

VENTURE Operationalisierung analog zu DRI12544.

Darstellung im Dossier:

- Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline
- Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,35$ zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,35$ zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

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 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Asthmasymptomcores 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
DRI12544	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
QUEST	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
VENTURE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DRI12544

Das Verzerrungspotential der Studie DRI12544 ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote der ICShigh-Population zum Zeitpunkt 24 Wochen ist hoch ($\geq 76,6\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

QUEST

Das Verzerrungspotential der Studie QUEST ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote der Gesamtpopulation zu den Zeitpunkten 24 Wochen und 52 Wochen ist hoch ($\geq 94,0\%$, bzw. $\geq 87,4\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

VENTURE

Das Verzerrungspotential der Studie VENTURE ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote zum Zeitpunkt 24 Wochen ist in allen Populationen hoch (Gesamtpopulation: $\geq 96,1\%$; EOShigh: $\geq 97,5\%$; FeNOhigh: $\geq 94,7\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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.

4.3.1.3.1.8.1 Veränderung des morgendlichen Asthmasymptom scores

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptom scores im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
ICShigh-Population												
DRI12544												
24 Wochen	75	1,35 (0,83)	68	0,77 (0,81)	-0,55 (0,07)	77	1,24 (0,77)	59	0,84 (0,60)	-0,38 (0,07)	-0,17 [-0,38; 0,03]; 0,0962	-0,281 [-0,612; 0,050]
QUEST												
24 Wochen	317	1,21 (0,90)	302	0,66 (0,75)	-0,56 (0,04)	172	1,20 (0,81)	165	0,92 (0,82)	-0,28 (0,05)	-0,27 [-0,39; -0,16]; <0,0001	-0,438 [-0,626; -0,250]
52 Wochen			284	0,67 (0,84)	-0,57 (0,04)			158	0,87 (0,82)	-0,34 (0,05)	-0,24 [-0,37; -0,11]; 0,0003	-0,353 [-0,542; -0,163]
	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
VENTURE												
Gesamtpopulation												
24 Wochen	103	1,37 (0,93)	99	0,91 (0,91)	-0,43 (0,07)	107	1,37 (0,92)	106	1,08 (0,86)	-0,28 (0,07)	-0,15 [-0,34; 0,04] 0,1116	-0,222 [-0,496; 0,052]
EOShigh-Teilpopulation												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
24 Wochen	81	1,28 (0,90)	79	0,81 (0,83)	-0,48 (0,07)	69	1,38 (0,95)	68	1,05 (0,86)	-0,30 (0,08)	-0,18 [-0,39; 0,04] 0,1066	-0,266 [-0,591; 0,058]
FeNOhigh-Teilpopulation												
24 Wochen	57	1,30 (0,89)	54	0,70 (0,75)	-0,65 (0,10)	57	1,53 (0,98)	56	1,16 (0,92)	-0,31 (0,10)	-0,34 [-0,60; -0,07] 0,0123	-0,486 [-0,864; -0,108]
<p>a: DRI12544: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des morgendlichen Asthmasymptom scores bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die fünf Behandlungsgruppen, Region, Eosinophile zu Baseline, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. QUEST: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des morgendlichen Asthmasymptom scores bis zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die vier Behandlungsgruppen, Alter, Geschlecht, Baseline-Wert, Region, Eosinophile zu Baseline, Baseline ICS Dosierungslevel, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert, Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. VENTURE: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des morgendlichen Asthmasymptom scores bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die Behandlungsgruppe, Alter, Geschlecht, Baseline-Wert, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region, Eosinophil zu Baseline (<0.15, ≥0.15 Giga/L), Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>												

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung des morgendlichen Asthmasymptonscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen numerischen Vorteil, jedoch keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-62).

QUEST

Die Auswertung der Veränderung des morgendlichen Asthmasymptonscores ergibt sowohl nach 24-wöchiger, als auch nach 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-62). Zu beiden Analysezeitpunkten besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zum Zeitpunkt 24 Wochen schließt das Konfidenzintervall zu Hedges' g den Wert -0,2 nicht mit ein, sodass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab besteht.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung des morgendlichen Asthmasymptonscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in der EOShigh-Teilpopulation einen numerischen Vorteil, jedoch keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-62).

In der FeNOhigh-Teilpopulation ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-62). Das Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt jedoch den Wert -0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

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.

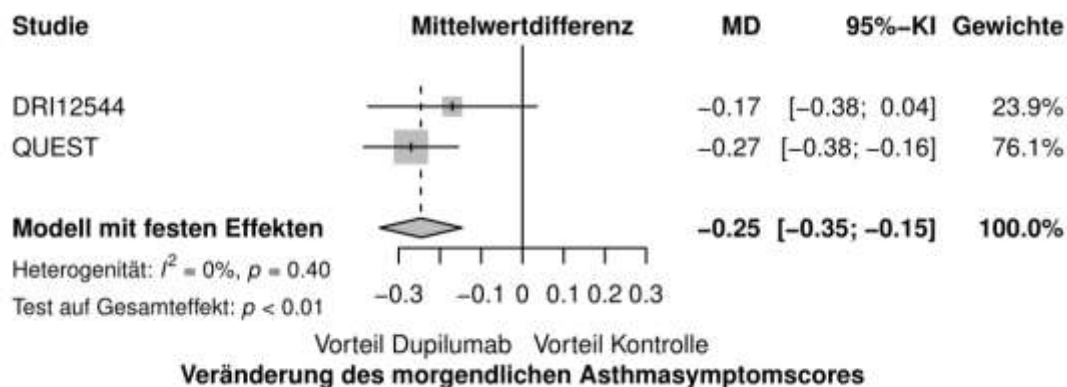


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores im Vergleich zur Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)

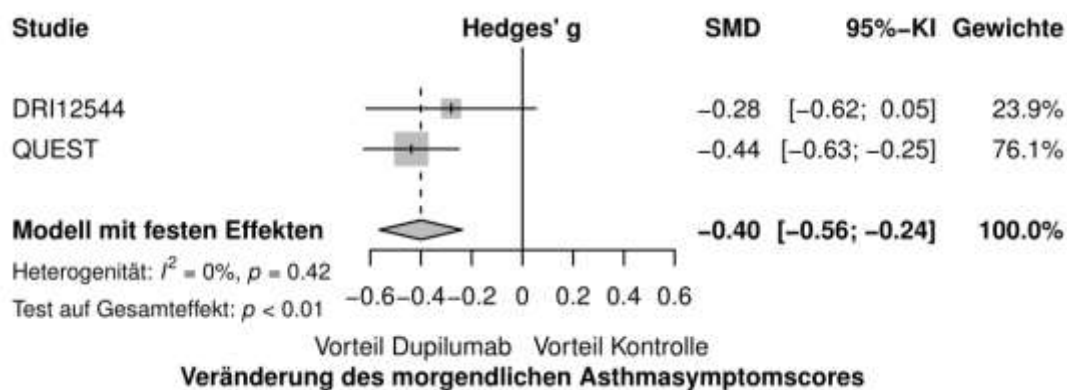


Abbildung 4-31: Meta-Analyse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores im Vergleich zur Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-30 und Abbildung 4-31). Die QUEST-Studie zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Die Meta-Analyse der DRI12544 und QUEST-Studien ergibt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.1.8.2 Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
ICShigh-Population												
DRI12544												
24 Wochen	75	1,52 (0,80)	68	0,95 (0,92)	-0,57 (0,09)	77	1,40 (0,78)	60	0,94 (0,65)	-0,40 (0,09)	-0,16 [-0,40; 0,07]; 0,1774	-0,227 [-0,558; 0,104]
QUEST												
24 Wochen	317	1,35 (0,89)	298	0,78 (0,83)	-0,58 (0,04)	172	1,33 (0,81)	164	1,08 (0,83)	-0,27 (0,05)	-0,30 [-0,43; -0,18]; <0,0001	-0,454 [-0,642; -0,267]
52 Wochen			277	0,77 (0,89)	-0,60 (0,04)			157	1,02 (0,83)	-0,34 (0,06)	-0,26 [-0,39; -0,12]; 0,0002	-0,364 [-0,554; -0,175]
	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
VENTURE												
Gesamtpopulation												
24 Wochen	103	1,50 (0,97)	100	1,03 (0,90)	-0,45 (0,07)	107	1,52 (0,93)	105	1,26 (0,85)	-0,27 (0,07)	-0,18 [-0,36; 0,01] 0,0574	-0,266 [-0,540; 0,008]
EOShigh-Teilpopulation												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
24 Wochen	81	1,42 (0,96)	80	0,95 (0,86)	-0,50 (0,07)	69	1,53 (0,98)	67	1,23 (0,87)	-0,32 (0,08)	-0,18 [-0,40; 0,03] 0,0908	-0,279 [-0,604; 0,045]
FeNOhigh-Teilpopulation												
24 Wochen	57	1,41 (0,96)	55	0,81 (0,80)	-0,67 (0,10)	57	1,68 (1,00)	56	1,29 (0,88)	-0,33 (0,10)	-0,34 [-0,61; -0,08] 0,0116	-0,491 [-0,869; -0,112]
<p>a: DRI12544: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die fünf Behandlungsgruppen, Region, Eosinophile zu Baseline, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. QUEST: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores bis zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die vier Behandlungsgruppen, Alter, Geschlecht, Basline-Wert, Region, Eosinophile zu Baseline, Baseline ICS Dosierungslevel, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert, Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. VENTURE: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die Behandlungsgruppe, Alter, Geschlecht, Basline-Wert, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region, Eosinophil zu Baseline (<0.15, ≥0.15 Giga/L), Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>												

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-63).

QUEST

Die Auswertung der Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores ergibt sowohl nach 24-wöchiger, als auch nach 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-63). Zu beiden Analysezeitpunkten besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert -0,2 nicht mit ein, sodass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab besteht.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh-Teilpopulation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-63).

In der FeNOhigh-Teilpopulation ergibt sich ein signifikanter Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-63). Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt

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.

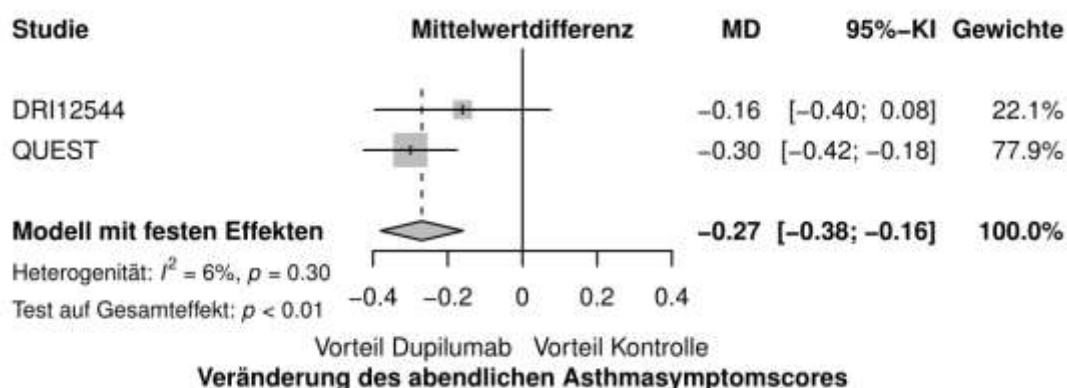


Abbildung 4-32: Meta-Analyse für die Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores im Vergleich zur Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)

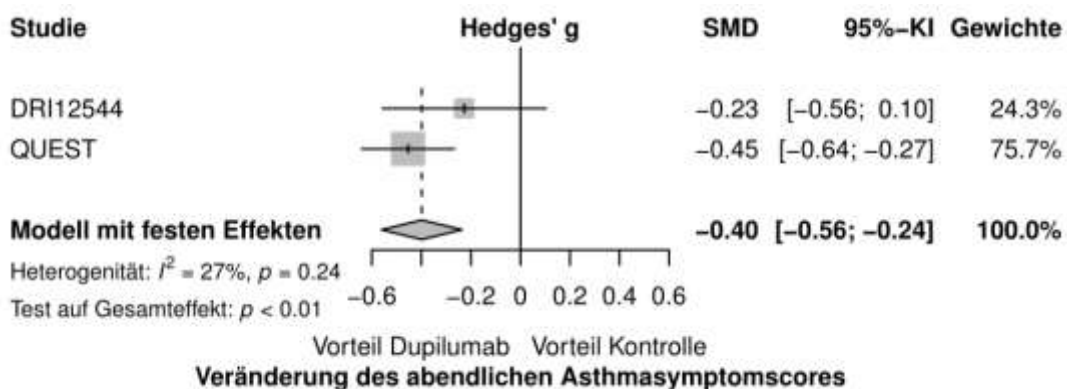


Abbildung 4-33: Meta-Analyse für die Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores im Vergleich zur Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) für die Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-32 und Abbildung 4-33). Die QUEST-Studie zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Die Meta-Analyse der DRI12544 und QUEST-Studien ergibt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.1.8.3 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR [95%-KI]; p-Wert ^b RRR [95%-KI] ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^b
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
DRI12544					
24 Wochen	75	35 (46,7)	77	24 (35,1)	1,56 [0,77; 3,17]; 0,2175 0,79 [0,55; 1,15]; 0,1766 10,67 [-4,83; 26,17]; 0,1766
QUEST					
24 Wochen	317	150 (47,3)	172	66 (38,4)	1,60 [1,06; 2,44]; 0,0270 0,84 [0,68; 1,02]; 0,0833 7,26 [-1,09; 15,60]; 0,0882
52 Wochen	317	137 (43,2)	172	64 (37,2)	1,38 [0,91; 2,09]; 0,1333 0,89 [0,72; 1,10]; 0,2681 4,41 [-3,91; 12,72]; 0,2987
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
VENTURE					
Gesamtpopulation					
24 Wochen	103	46 (44,7)	107	36 (33,6)	1,78 [0,95; 3,32]; 0,0702 0,76 [0,55; 1,04]; 0,0812 11,48 [-2,13; 25,09]; 0,0979
EOShigh-Teilpopulation					
24 Wochen	81	37 (45,7)	69	22 (31,9)	2,46 [1,13; 5,36]; 0,0236 0,72 [0,50; 1,04]; 0,0798 15,83 [0,17; 31,50]; 0,0476
FeNOhigh-Teilpopulation					
24 Wochen	57	29 (50,9)	57	24 (42,1)	2,15 [0,89; 5,21]; 0,0900 0,65 [0,44; 0,97]; 0,0345 16,79 [-1,92; 35,49]; 0,0781

Studie	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR [95%-KI]; p-Wert ^b RRR [95%-KI] ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^b
<p>a: Responder sind definiert als Patienten mit einer Verbesserung im morgendlichen Asthmasymptomscore um $\geq 0,35$. Patienten mit einer Verbesserung $< 0,35$ oder mit fehlenden Werten zum maßgeblichen Zeitpunkt werden als Nicht-Responder definiert.</p> <p>b: Analysiert mithilfe des logistischen Regressionsmodells. Das Model beinhaltet den Responder-Status (Responder, Non-Responder) als Response-Variable und Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥ 0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. Für die Analyse der FeNO_{high}-Teilpopulation wurde die Eosinophilen Subgruppe nicht als Kovariable verwendet.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RRR: Reversed Risk Ratio</p>					

DRI12544

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,35$ im morgendlichen Asthmasymptomscore ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. (Tabelle 4-64).

QUEST

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,35$ im morgendlichen Asthmasymptomscore ergibt sowohl nach 24-wöchiger, als auch nach 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (Tabelle 4-64).

VENTURE

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,35$ im morgendlichen Asthmasymptomscore ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in der EOSH_{high}-Teilpopulation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-64). Für die FeNO_{high}-Teilpopulation ergibt sich bei der RRR ein knapp statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab- und der Kontrollgruppe.

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.

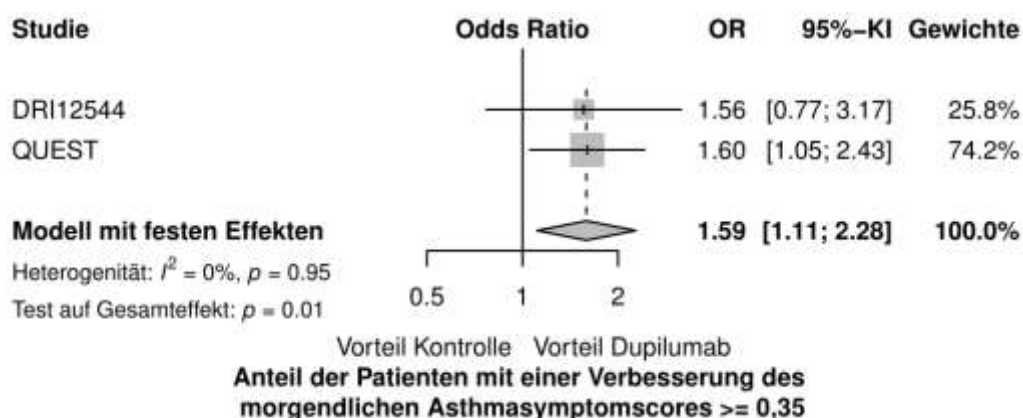


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptom scores von $\geq 0,35$ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)

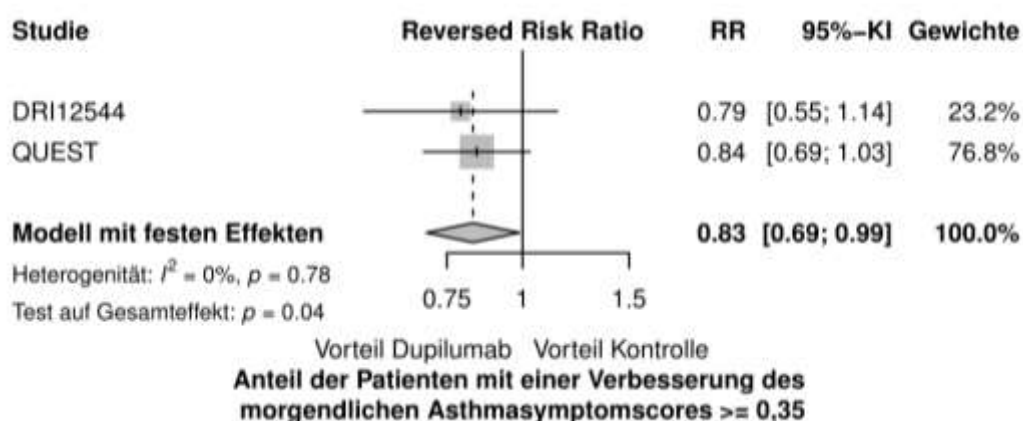


Abbildung 4-35: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptom scores von $\geq 0,35$ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Reversed Risk Ratio)

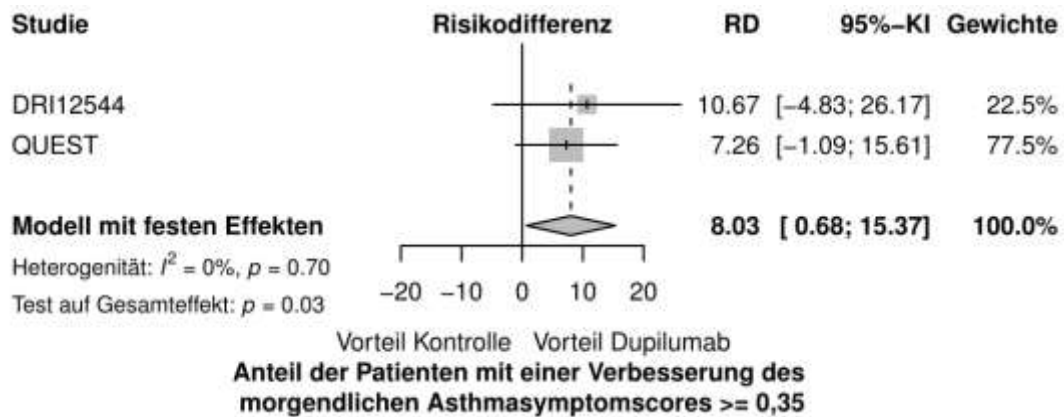


Abbildung 4-36: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-34, Abbildung 4-35 und Abbildung 4-36). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Die Meta-Analyse ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.1.8.4 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR [95%-KI]; p-Wert ^b RRR [95%-KI]; p-Wert ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^b
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
DRI12544					
24 Wochen	75	41 (54,7)	77	26 (33,8)	2,19 [1,10; 4,35]; 0,0258 0,68 [0,47; 0,98]; 0,0386 17,39 [2,43; 32,35]; 0,0228
QUEST					
24 Wochen	317	151 (47,6)	172	56 (32,6)	2,22 [1,45; 3,39]; 0,0003 0,75 [0,59; 0,94]; 0,0143 12,98 [4,66; 21,29]; 0,0023
52 Wochen	317	136 (42,9)	172	63 (36,6)	1,39 [0,92; 2,10]; 0,1136 0,92 [0,74; 1,14]; 0,4293 6,08 [-2,56; 14,72]; 0,1676
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
VENTURE					
Gesamtpopulation					
24 Wochen	103	48 (46,6)	107	38 (35,5)	1,71 [0,92; 3,18]; 0,0888 0,78 [0,58; 1,04]; 0,0916 9,45 [-3,41; 22,31]; 0,1491
EOShigh-Teilpopulation					
24 Wochen	81	40 (49,4)	69	25 (36,2)	2,30 [1,08; 4,91]; 0,0317 0,68 [0,48; 0,98]; 0,0407 16,46 [0,36; 32,55]; 0,0451
FeNOhigh-Teilpopulation					
24 Wochen	57	32 (56,1)	57	24 (42,1)	2,92 [1,15; 7,38]; 0,0243 0,66 [0,45; 0,97]; 0,0330 19,26 [1,04; 37,48]; 0,0385
<p>a: Responder sind definiert als Patienten mit einer Verbesserung im abendlichen Asthmasymptomscore um $\geq 0,35$. Patienten mit einer Verbesserung $< 0,35$ oder mit fehlenden Werten zum maßgeblichen Zeitpunkt werden als Nicht-Responder definiert.</p> <p>b: Analysiert mithilfe des logistischen Regressionsmodells. Das Model beinhaltet Responder-Status (Responder, Non-Responder) als Response-Variable und Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe ($<0,15$, $\geq 0,15$ Giga/L) als unabhängige Variablen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RRR: Reversed Risk Ratio</p>					

DRI12544

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,35$ im abendlichen Asthmasymptomscore ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-65). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

QUEST

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,35$ im abendlichen Asthmasymptomscore ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-65). Nach 52-wöchiger Behandlungszeit ergibt sich kein statistisch signifikanter Vorteil.

VENTURE

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,35$ im abendlichen Asthmasymptomscore ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der Gesamtpopulation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-65).

In der EOShigh- und der FeNOhigh-Teilpopulation ergibt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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.

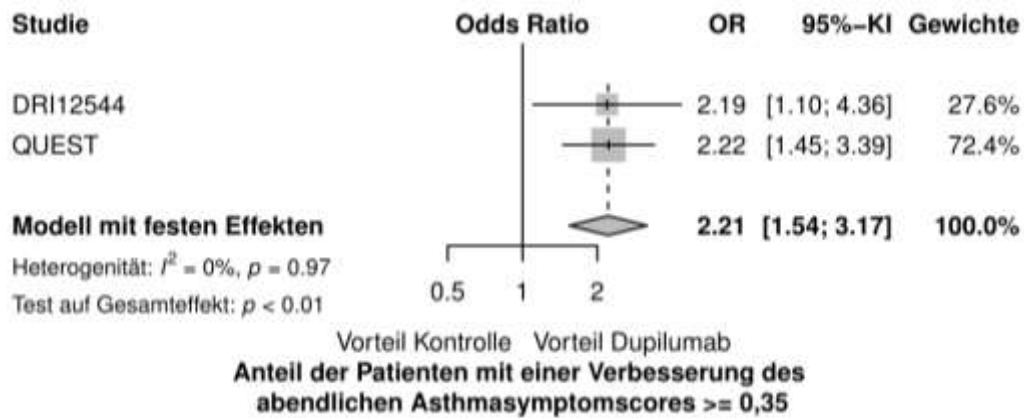


Abbildung 4-37: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)

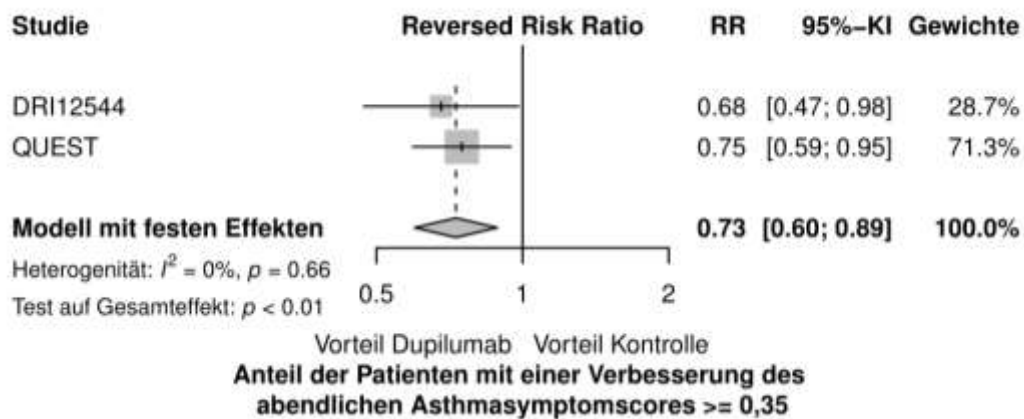


Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Reversed Risk Ratio)

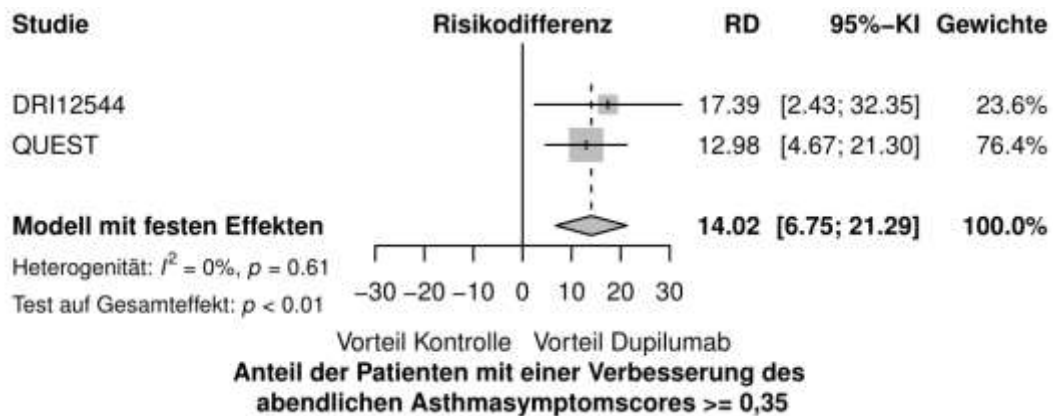


Abbildung 4-39: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-37, Abbildung 4-38 und Abbildung 4-39). Die DRI12544-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Meta-Analyse der Studien DRI12544 und QUEST ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.1.9 Morbidität: EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung des EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
DRI12544	<p>Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Auf der EQ-5D VAS können die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtest-denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (best-denkbare Gesundheitszustand) bewerten.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der EQ-5D VAS zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline
QUEST	<p>Operationalisierung analog zur Studie DRI12544</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der EQ-5D VAS zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Änderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline
VENTURE	<p>Operationalisierung analog zur Studie DRI12544</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der EQ-5D VAS zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

EQ-5D: European Quality of Life Group Five Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala

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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials des EQ-5D VAS 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
DRI12544	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
QUEST	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
VENTURE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DRI12544

Das Verzerrungspotential der Studie DRI12544 ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote der ICShigh-Population zum Zeitpunkt 24 Wochen ist hoch ($\geq 72,7\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

QUEST

Das Verzerrungspotential der Studie QUEST ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote der ICShigh-Population zu den Zeitpunkten 24 Wochen und 52 Wochen ist hoch ($\geq 94,3\%$, bzw. $\geq 91,2\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

VENTURE

Das Verzerrungspotential der Studie VENTURE ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote zum Zeitpunkt 24 Wochen ist in allen Populationen hoch (Gesamtpopulation: $\geq 93,5\%$; EOShigh: $\geq 92,8\%$; FeNOhigh: $\geq 91,2\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
ICShigh-Population												
DRI12544												
24 Wochen	73	68,32 (17,73)	66	77,89 (14,56)	10,73 (1,93)	77	65,03 (17,46)	56	73,45 (19,82)	6,14 (1,99)	4,59 [-0,71; 9,89]; 0,0893	0,309 [-0,048; 0,665]
QUEST												
24 Wochen	296	63,11 (17,79)	299	75,26 (16,37)	11,48 (0,99)	159	65,18 (15,63)	163	73,62 (15,69)	9,04 (1,34)	2,44 [-0,74; 5,62]; 0,1321	0,152 [-0,046; 0,349]
52 Wochen			289	75,95 (17,26)	12,00 (0,99)			162	73,21 (15,01)	8,63 (1,32)	3,37 [0,23; 6,51]; 0,0357	0,213 [0,014; 0,411]
	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
Gesamtpopulation												
VENTURE												
24 Wochen	103	63,29 (17,72)	98	74,70 (17,02)	10,22 (1,6)	107	64,21 (18,15)	100	69,19 (17,35)	4,43 (1,50)	5,78 [1,67; 9,90] 0,0061	0,395 [0,114; 0,676]
EOShigh-Teilpopulation												
24 Wochen	81	63,84 (18,23)	77	76,73 (16,46)	12,33 (1,75)	69	63,51 (18,94)	64	69,42 (17,62)	5,31 (1,90)	7,02 [2,05; 11,99] 0,0059	0,468 [0,137; 0,799]
FeNOhigh-Teilpopulation												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		24 Wochen		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
24 Wochen	57	65,77 (18,02)	52	79,23 (15,34)	12,26 (2,28)	57	62,37 (18,46)	53	68,04 (18,33)	4,33 (2,13)	7,93 [2,32; 13,54] 0,0060	0,556 [0,163; 0,949]
<p>a: DRI12544: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung der EQ-5D VAS bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die fünf Behandlungsgruppen, Region, Eosinophile zu Baseline, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. QUEST: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung der EQ-5D VAS bis zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die vier Behandlungsgruppen, Alter, Geschlecht, Basline-Wert, Region, Eosinophile zu Baseline, Baseline ICS Dosierungslevel, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert, Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. VENTURE: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung der EQ-5D VAS bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die Behandlungsgruppe, Alter, Geschlecht, Basline-Wert, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region, Eosinophile zu Baseline (<0.15, ≥0.15 Giga/L), Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>												

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung der EQ-5D VAS ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-68).

QUEST

Die Auswertung der Veränderung der EQ-5D VAS ergibt sowohl nach 24-wöchiger, als auch nach 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen numerischen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-68). Zum Zeitpunkt 52 Wochen besteht außerdem ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt. Nach 24-wöchiger Behandlungszeit ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung der EQ-5D VAS ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-68). Zu diesem Zeitpunkt besteht in allen Populationen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt jedoch den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem sicher klinisch irrelevanten Bereich liegt.

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.

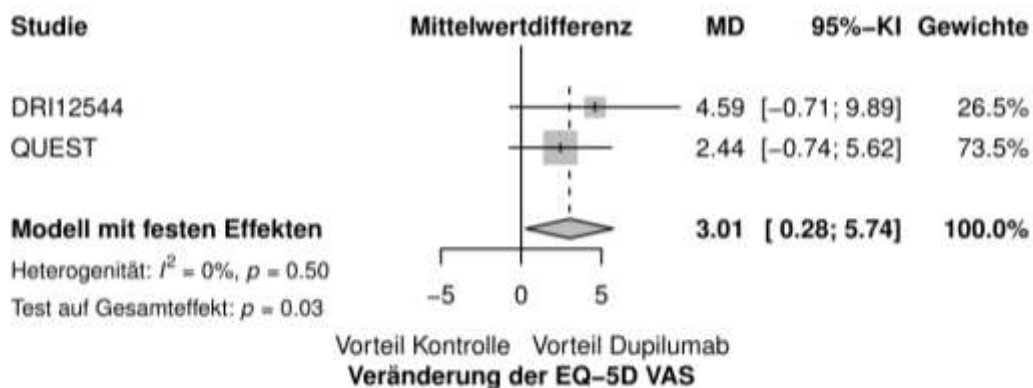


Abbildung 4-40: Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)

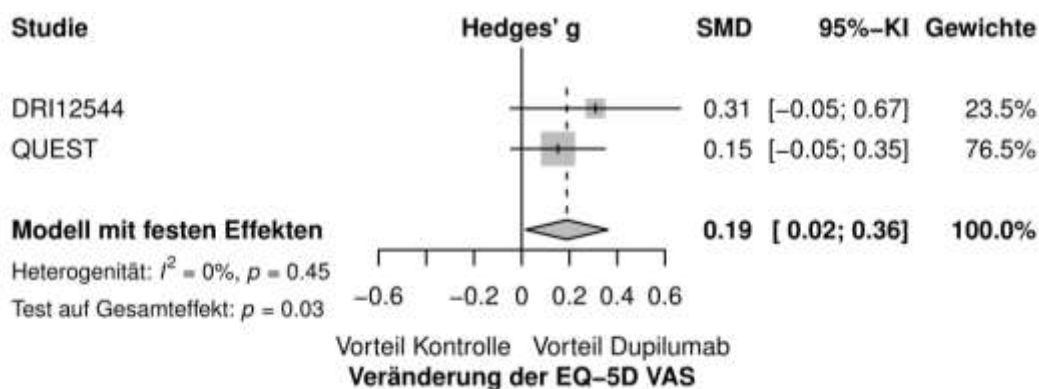


Abbildung 4-41: Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) für die Veränderung der EQ-5D VAS zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-40 und Abbildung 4-41). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.1.10 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: ACQ-5 – RCT

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung des ACQ-5

Studie	Operationalisierung
DRI12544	<p>Der ACQ-5 besteht aus fünf Fragen, in denen die häufigsten Asthmasymptome abgefragt werden. Der Patient beantwortet dabei selbstständig Fragen zur (1) Frequenz des nächtlichen Erwachens innerhalb der zurückliegenden Woche, (2) Schwere der Asthmasymptome am Morgen, (3) Einschränkungen der täglichen Aktivitäten durch Asthma, (4) Kurzatmigkeit aufgrund von Asthma und (5) Keuchen. Die Patienten werden gebeten, die Fragen mit Bezug auf die zurückliegende Woche auf einer 7-Punkte-Skala anzugeben. Dabei ist 0 gleichbedeutend mit keiner Einschränkung und 6 gibt eine maximale Einschränkung an. Der ACQ-5 Gesamtscore wird durch den Mittelwert der einzelnen Fragen gebildet und kann dementsprechend Werte zwischen 0 und 6 annehmen. Eine Erhöhung bedeutet demnach eine Verschlechterung der Asthmakontrolle. Liegt der ACQ-5-Wert eines Patienten bei 1,5 oder höher, liegt mit 88%-iger Wahrscheinlichkeit ein unzureichend kontrolliertes Asthma vor [23]. Bei einem Mittelwert von $\leq 0,75$ gilt die Asthmaerkrankung als gut kontrolliert [23]. Eine Änderung des Gesamtscores von 0,5 wird als minimale, klinisch signifikante Änderung eingestuft (MCID) [65]. Der ACQ-5 ist von den Patienten im elektronischen Tagebuch berichtet.</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des ACQ-5 zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) zu Woche 24
QUEST	<p>Operationalisierung analog zur Studie DRI12544</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des ACQ-5 zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des ACQ-5 zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) zu Woche 24 • Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) zu Woche 52
VENTURE	<p>Operationalisierung analog zur Studie DRI12544</p> <p><i>Darstellung im Dossier:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des ACQ-5 zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) zu Woche 24

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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACQ-5 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
DRI12544	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
QUEST	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
VENTURE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DRI12544

Das Verzerrungspotential der Studie DRI12544 ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote der ICShigh-Population zum Zeitpunkt 24 Wochen ist moderat ($\geq 68,8\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

QUEST

Das Verzerrungspotential der Studie QUEST ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote der ICShigh-Population zu den Zeitpunkten 24 Wochen und 52 Wochen ist hoch ($\geq 92,2\%$, bzw. $\geq 87,4\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

VENTURE

Das Verzerrungspotential der Studie VENTURE ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote zum Zeitpunkt 24 Wochen ist in allen Populationen hoch (Gesamtpopulation: $\geq 92,5\%$; EOShigh: $\geq 91,3\%$; FeNOhigh: $\geq 91,2\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat

umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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.

4.3.1.3.1.10.1 Veränderung des ACQ-5

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Veränderung des ACQ-5 im Vergleich zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Dupilumab 200 mg						Placebo				Behandlungseffekt		
ICShigh-Population												
DRI12544												
24 Wochen	75	2,88 (0,74)	66	1,25 (0,89)	-1,54 (0,12)	77	2,82 (0,82)	53	1,66 (1,16)	-1,05 (0,12)	-0,49 [-0,82; -0,16]; 0,0035	-0,515 [-0,859; -0,171]
QUEST												
24 Wochen	317	2,90 (0,87)	300	1,44 (1,13)	-1,47 (0,06)	172	2,82 (0,76)	162	1,72 (1,10)	-1,17 (0,08)	-0,31 [-0,51; -0,11]; 0,0024	-0,293 [-0,482; -0,104]
52 Wochen			277	1,33 (1,12)	-1,60 (0,06)			160	1,62 (1,06)	-1,26 (0,08)	-0,34 [-0,54; -0,15]; 0,0006	-0,333 [-0,524; -0,143]
Dupilumab 300 mg						Placebo				Behandlungseffekt		
VENTURE												
Gesamtpopulation												
24 Wochen	102	2,42 (1,24)	97	1,46 (1,21)	-1,05 (0,11)	107	2,58 (1,09)	99	2,00 (1,17)	-0,58 (0,11)	-0,47 [-0,76; -0,18] 0,0018	-0,448 [-0,727; -0,169]
EOShigh-Teilpopulation												
24 Wochen	80	2,34 (1,24)	76	1,36 (1,17)	-1,03 (0,12)	69	2,49 (1,22)	63	1,99 (1,26)	-0,49 (0,113)	-0,54 [-0,89; -0,19] 0,0027	-0,509 [-0,839; -0,179]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
FeNOhigh-Teilpopulation												
24 Wochen	57	2,25 (1,36)	53	1,14 (1,22)	-1,25 (0,17)	57	2,71 (1,16)	52	2,12 (1,27)	-0,47 (0,17)	-0,78 [-1,23; -0,33] 0,0008	-0,671 [-1,058; -0,284]
<p>a: DRI12544: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des ACQ-5 bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable und die fünf Behandlungsgruppen, Region, Eosinophile zu Baseline, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. QUEST: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des ACQ-5 bis zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die vier Behandlungsgruppen, Alter, Geschlecht, Basline-Wert, Region, Eosinophile zu Baseline, Baseline ICS Dosierungslevel, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert, Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. VENTURE: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des ACQ-5 bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die Behandlungsgruppe, Alter, Geschlecht, Basline-Wert, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region, Eosinophile zu Baseline (<0.15, ≥0.15 Giga/L), Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>												

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung des ACQ-5 ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu 24 Wochen besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (Tabelle 4-71). Das Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt jedoch den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem sicher klinisch irrelevanten Bereich liegt.

QUEST

Die Auswertung der Veränderung des ACQ-5 ergibt nach 24-wöchiger und 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu beiden Zeitpunkten besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (Tabelle 4-71). Das Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt jedoch zu beiden Analysezeitpunkten den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem sicher irrelevanten Bereich liegt.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung des ACQ-5 ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in der EOShigh-Teilpopulation einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-71). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert -0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

In der FeNOhigh-Teilpopulation ergibt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit ein signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert -0,2 nicht mit ein, sodass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab besteht

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.

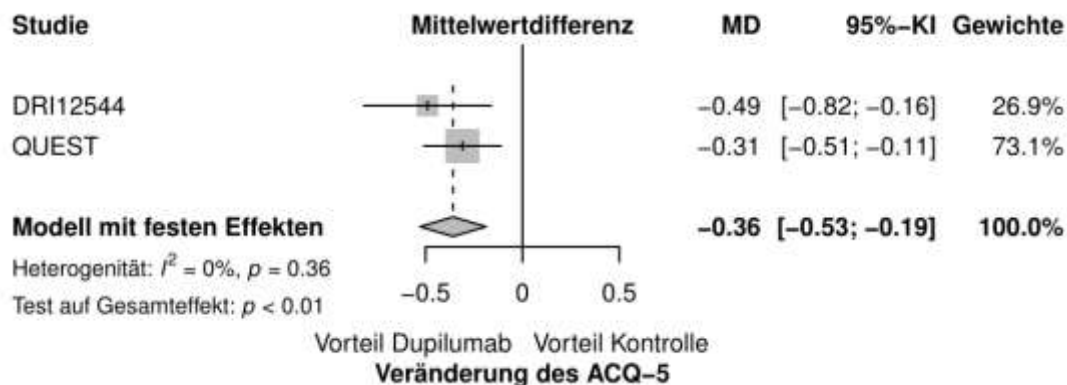


Abbildung 4-42: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 im Vergleich zur Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)

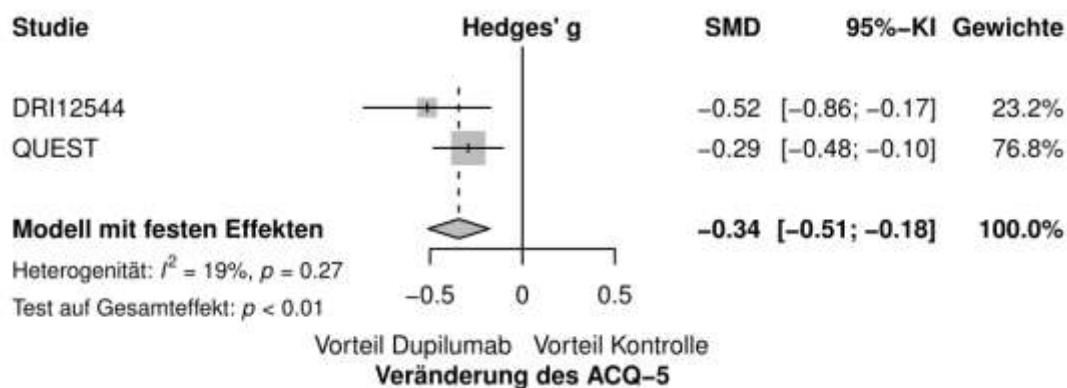


Abbildung 4-43: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 im Vergleich zur Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) für die Veränderung des ACQ-5 zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-42 und Abbildung 4-43). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.1.10.2 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR [95%-KI]; p-Wert ^b RRR [95%-KI]; p-Wert ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^b
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
DRI12544					
24 Wochen	75	56 (74,7)	77	41 (53,2)	2,59 [1,29; 5,21]; 0,0077 0,73 [0,56; 0,93]; 0,0132 20,45 [5,44; 35,46]; 0,0077
QUEST					
24 Wochen	317	238 (75,1)	172	118 (68,6)	1,36 [0,89; 2,08]; 0,1489 0,93 [0,83; 1,05]; 0,2348 5,20 [-2,88; 13,28]; 0,2072
52 Wochen	317	228 (71,9)	172	123 (71,5)	0,99 [0,65; 1,51]; 0,9657 1,00 [0,89; 1,11]; 0,9327 -0,33 [-8,27; 7,62]; 0,9355
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
VENTURE					
Gesamtpopulation					
24 Wochen	103	57 (55,3)	107	50 (46,7)	1,67 [0,92; 3,04]; 0,0926 0,85 [0,66; 1,10]; 0,2111 11,89 [-1,38; 25,16]; 0,0788
EOShigh-Teilpopulation					
24 Wochen	81	46 (56,8)	69	30 (43,5)	2,06 [1,01; 4,22]; 0,0470 0,79 [0,58; 1,08]; 0,1463 15,62 [0,09; 31,14]; 0,0486
FeNOhigh-Teilpopulation					
24 Wochen	57	33 (57,9)	57	26 (45,6)	2,29 [0,96; 5,44]; 0,0606 0,76 [0,53; 1,10]; 0,1430 17,08 [-1,41; 35,56]; 0,0698
a: Responder sind definiert als Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$. Patienten mit einer Verbesserung $< 0,5$ oder mit fehlenden Werten zum maßgeblichen Zeitpunkt werden als Nicht-Responder definiert.					
b: Analysiert mithilfe des logistischen Regressionsmodells. Das Model beinhaltet Responder-Status (Responder, Non-Responder) als Response-Variable und Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe ($<0,15$, $\geq 0,15$ Giga/L) als unabhängige Variablen.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RRR: Reversed Risk Ratio					

DRI12544

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-72). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

QUEST

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 ergibt nach 24-wöchiger und 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-72).

VENTURE

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-72).

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.

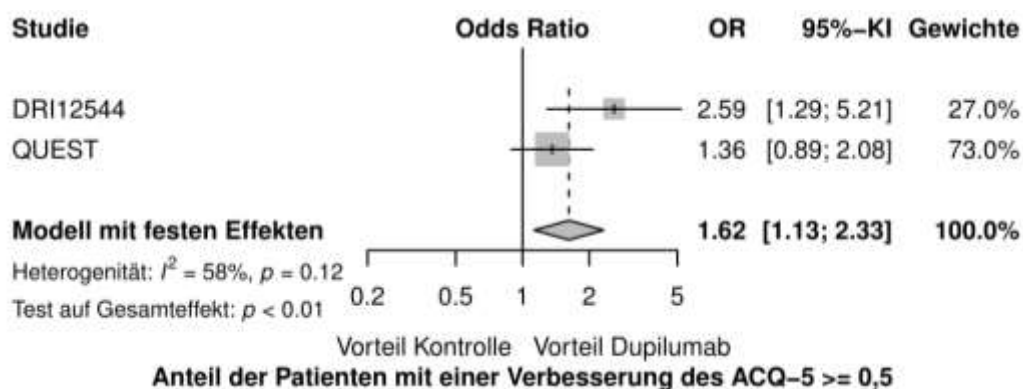


Abbildung 4-44: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)

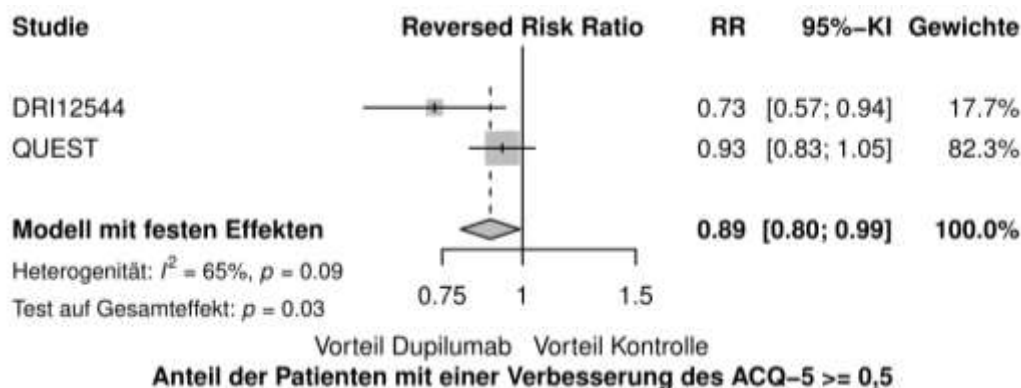


Abbildung 4-45: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Reversed Risk Ratio)

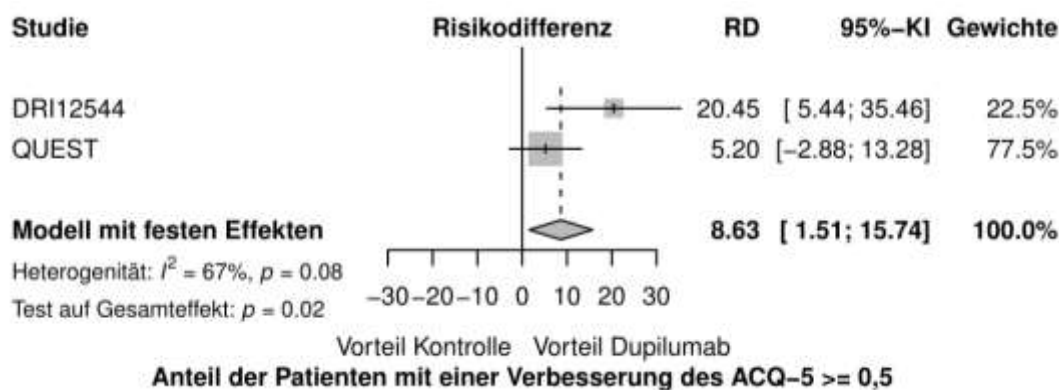


Abbildung 4-46: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-44, Abbildung 4-45 und Abbildung 4-46). Die DRI12544-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Die Meta-Analyse der DRI12544- und QUEST-Studie ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.1.10.3 Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤ 0,75)

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤ 0,75) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR [95%-KI]; p-Wert ^b RRR [95%-KI]; p-Wert ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^b
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
DRI12544					
24 Wochen	75	20 (26,7)	77	12 (15,6)	2,21 [0,95; 5,13]; 0,0652 0,64 [0,34; 1,18]; 0,1496 14,83 [1,80; 27,86]; 0,0258
QUEST					
24 Wochen	317	95 (30,0)	172	33 (19,2)	1,93 [1,22; 3,06]; 0,0052 0,63 [0,45; 0,89]; 0,0085 12,34 [4,91; 19,78]; 0,0012
52 Wochen	317	92 (29,0)	172	31 (18,0)	1,95 [1,22; 3,12]; 0,0052 0,60 [0,42; 0,86]; 0,0056 8,87 [1,69; 16,06]; 0,0155
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
VENTURE					
Gesamtpopulation					
24 Wochen	103	33 (32,0)	107	14 (13,1)	3,53 [1,75; 7,93]; 0,0025 0,46 [0,27; 0,78]; 0,0042 18,41 [6,14; 30,68]; 0,0035
EOShigh-Teilpopulation					
24 Wochen	81	28 (34,6)	69	9 (13,0)	4,43 [1,66; 11,81]; 0,0032 0,41 [0,22; 0,77]; 0,0057 21,58 [5,17; 37,98]; 0,0103
FeNOhigh-Teilpopulation					
24 Wochen	57	24 (42,1)	57	8 (14,0)	4,93 [1,65; 14,69]; 0,0046 0,40 [0,19; 0,84]; 0,0157 28,38 [9,22; 47,54]; 0,0041
<p>a: Responder sind definiert als Patienten mit einem ACQ-5-Wert ≤ 0,75. Patienten mit einem ACQ-5 von > 0,75 oder mit fehlenden Werten zum maßgeblichen Zeitpunkt werden als Nicht-Responder definiert.</p> <p>b: Analysiert mithilfe des logistischen Regressionsmodells. Das Modell beinhaltet den Responder-Status (Responder, Non-Responder) als Response-Variable und Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0,15, ≥0,15 Giga/L) als unabhängige Variablen.</p> <p>* Peto-OR berechnet auf Basis von Yusuf S et al. (Prog Cardiovasc Dis. 1985 Mar-Apr;27(5):335-71). Der p-Wert wurde mithilfe einer Normalannäherung (normal approximation) bestimmt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RRR: Reversed Risk Ratio</p>					

DRI12544

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen numerischen Vorteil von Dupilumab im Vergleich zur Kontrolle. Der Behandlungsunterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-73).

QUEST

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) ergibt nach 24-wöchiger und 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-73). Zu beiden Zeitpunkten besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

VENTURE

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (Tabelle 4-73).

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.

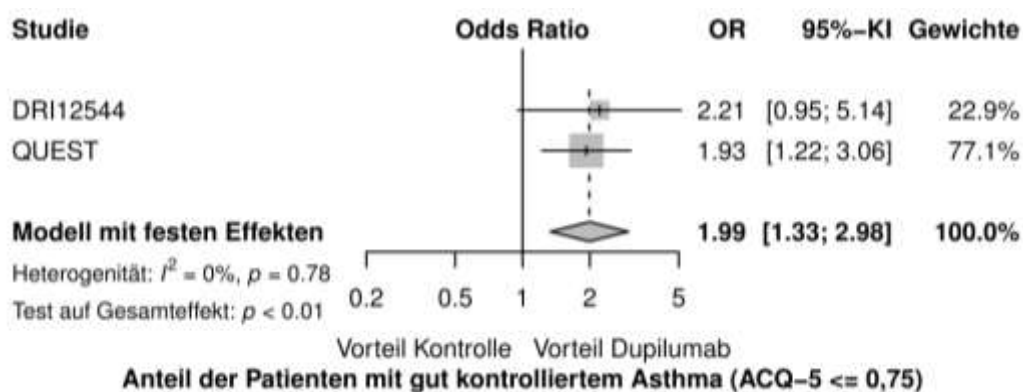


Abbildung 4-47: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)

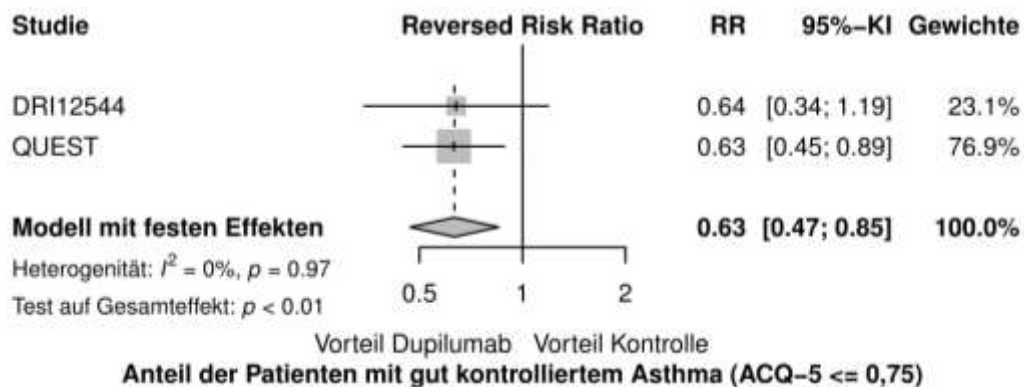


Abbildung 4-48: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 \leq 0,75) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Reversed Risk Ratio)

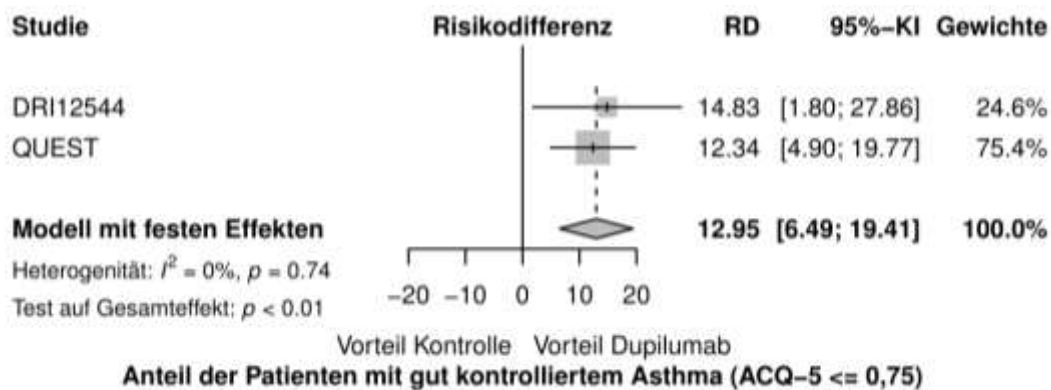


Abbildung 4-49: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 \leq 0,75) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für den Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-Wert \leq 0,75) zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-47, Abbildung 4-48 und Abbildung 4-49). Die QUEST-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.1.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: AQLQ – RCT

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung des AQLQ

Studie	Operationalisierung
DRI12544	<p>Der AQLQ umfasst 32 Fragen zu den vier Bereichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptome (12 Fragen) • Einschränkungen der Aktivität (11 Fragen) • Emotionale Verfassung (5 Fragen) • Umwelteinflüsse (4 Fragen) <p>Jede Frage kann auf einer Skala von 1 bis 7 beantwortet werden, wobei höhere Werte eine Verbesserung der Lebensqualität bedeuten (7 = keine Beeinträchtigung; 1 = starke Beeinträchtigung). Der Gesamtscore entspricht dem Mittelwert aller 32 Fragen, während der Score einer einzelnen Domäne dem Mittelwert der Ergebnisse dieser Domäne entspricht. Eine MCID von $\geq 0,5$ wird als klinisch relevant betrachtet [25]. Daher wurden Patienten mit einer Verbesserung von mindestens 0,5 Punkten als Responder definiert.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des AQLQ zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtscore ○ Symptome ○ Emotionale Verfassung ○ Einschränkungen der Aktivität ○ Umwelteinflüsse • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline
QUEST	<p>Operationalisierung analog zur Studie DRI12544</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des AQLQ zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtscore ○ Symptome ○ Emotionale Verfassung ○ Einschränkungen der Aktivität ○ Umwelteinflüsse • Veränderung des AQLQ zu Woche 52 im Vergleich zur Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtscore ○ Symptome ○ Emotionale Verfassung ○ Einschränkungen der Aktivität ○ Umwelteinflüsse • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ zu Woche 52 im Vergleich zur Baseline

<p>VENTURE Operationalisierung analog zur Studie DRI12544 <i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des AQLQ zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtscore ○ Symptome ○ Emotionale Verfassung ○ Einschränkungen der Aktivität ○ Umwelteinflüsse • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ zu Woche 24 im Vergleich zur Baseline

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 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für AQLQ 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
DRI12544	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
QUEST	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
VENTURE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DRI12544

Das Verzerrungspotential der Studie DRI12544 ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote der ICS-high-Population zum Zeitpunkt 24 Wochen ist hoch ($\geq 72,7\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

QUEST

Das Verzerrungspotential der Studie QUEST ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote der ICShigh-Population zu den Zeitpunkten 24 Wochen und 52 Wochen ist hoch ($\geq 94,6\%$, bzw. $\geq 91,8\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

VENTURE

Das Verzerrungspotential der Studie VENTURE ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Rücklaufquote zum Zeitpunkt 24 Wochen ist in allen Populationen hoch (Gesamtpopulation: $\geq 93,5\%$; EOShigh: $\geq 92,8\%$; FeNOhigh: $\geq 91,2\%$; Anhang 4-G). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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.

4.3.1.3.1.11.1 Veränderung des AQLQ - Gesamtscore

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Veränderung des AQLQ Gesamtscore im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
ICShigh-Population												
DRI12544												
24 Wochen	74	3,91 (1,16)	66	5,25 (1,22)	1,17 (0,13)	75	3,84 (1,06)	56	4,86 (1,23)	0,84 (0,13)	0,33 [-0,03; 0,68]; 0,0709	0,324 [-0,028; 0,676]
QUEST												
24 Wochen	300	4,18 (1,10)	300	5,39 (1,11)	1,21 (0,06)	162	4,15 (1,05)	163	5,18 (1,12)	1,04 (0,08)	0,17 [-0,02; 0,36]; 0,0847	0,171 [-0,023; 0,366]
52 Wochen			291	1,34 (0,06)	5,23 (1,10)			162	5,23 (1,10)	1,11 (0,08)	0,23 [0,03; 0,43]; 0,0273	0,220 [0,025; 0,416]
	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
VENTURE												
Gesamtpopulation												
24 Wochen	103	4,38 (1,24)	98	5,32 (1,22)	0,89 (0,10)	107	4,31 (1,12)	100	4,88 (1,04)	0,54 (0,10)	0,35 [0,09; 0,62] 0,0082	0,378 [0,099; 0,657]
EOShigh-Teilpopulation												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
24 Wochen	81	4,41 (1,25)	77	5,43 (1,20)	1,03 (0,11)	69	4,37 (1,19)	64	4,92 (1,07)	0,55 (0,12)	0,48 [0,17; 0,80] 0,0029	0,504 [0,175; 0,833]
FeNOhigh-Teilpopulation												
24 Wochen	57	4,55 (1,34)	52	5,72 (1,13)	1,13 (0,16)	57	4,24 (1,24)	53	4,78 (1,17)	0,42 (0,15)	0,71 [0,33; 1,10] 0,0004	0,720 [0,330; 1,110]
<p>a: DRI12544: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des AQLQ bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable und die fünf Behandlungsgruppen, Region, Eosinophile zu Baseline, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. QUEST: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des AQLQ bis zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die vier Behandlungsgruppen, Alter, Geschlecht, Basline-Wert, Region, Eosinophile zu Baseline, Baseline ICS Dosierungslevel, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert, Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. VENTURE: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des AQLQ bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable und die Behandlungsgruppe, Alter, Geschlecht, Basline-Wert, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region, Eosinophile zu Baseline (<0.15, ≥0.15 Giga/L), Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>												

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Gesamtscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-76).

QUEST

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Gesamtscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit einen numerischen Vorteil, jedoch keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Nach 52-wöchiger Behandlungszeit ergibt sich in der ICShigh-Population ein Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-76). Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Gesamtscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in der EOShigh-Teilpopulation einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-76). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

In der FeNOhigh-Teilpopulation ergibt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 nicht mit ein, sodass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab besteht.

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.

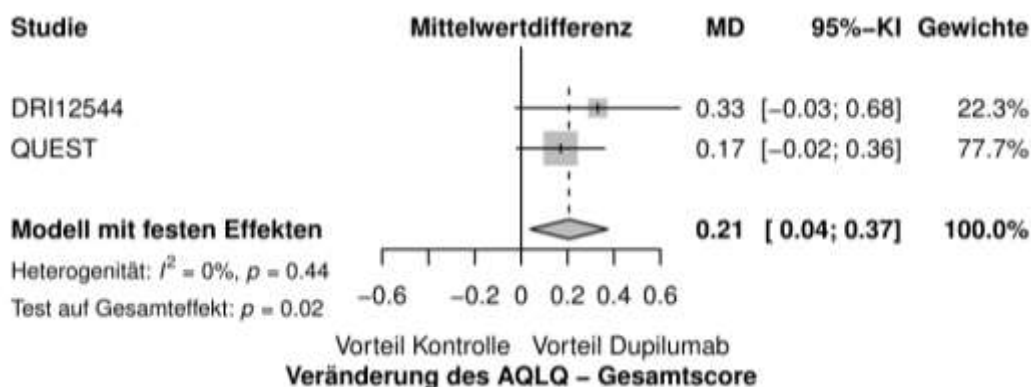


Abbildung 4-50: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ Gesamtscores im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)

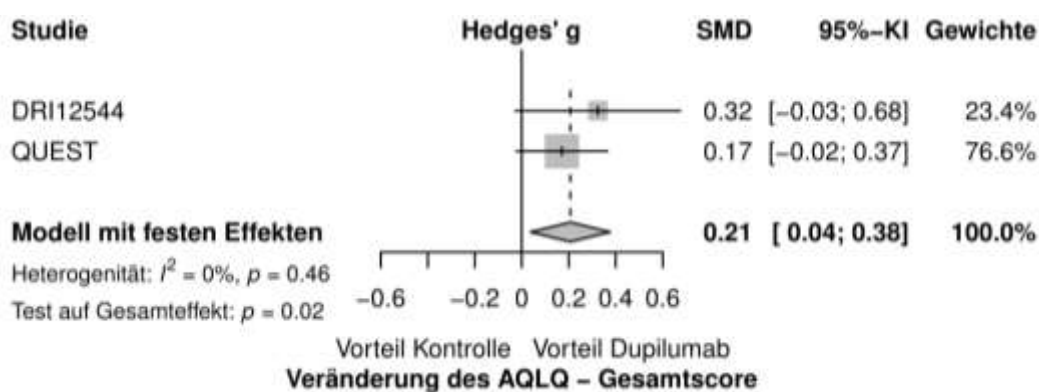


Abbildung 4-51: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ Gesamtscores im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die Veränderung des AQLQ Gesamtscore zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-50 und Abbildung 4-51). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind demnach geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.1.11.2 Veränderung des AQLQ – Symptome

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Veränderung des AQLQ Symptomscores im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
ICShigh-Population												
DRI12544												
24 Wochen	74	3,86 (1,13)	66	5,38 (1,17)	1,39 (0,14)	75	3,84 (1,03)	56	4,93 (1,29)	0,95 (0,14)	0,44 [0,06; 0,82]; 0,0229	0,409 [0,057; 0,761]
QUEST												
24 Wochen	300	4,09 (1,13)	300	5,44 (1,18)	1,37 (0,07)	162	4,09 (1,11)	163	5,15 (1,20)	1,11 (0,09)	0,27 [0,06; 0,48]; 0,0135	0,246 [0,051; 0,441]
52 Wochen			291	5,59 (1,13)	1,52 (0,07)			162	5,20 (1,17)	1,17 (0,09)	0,35 [0,14; 0,56]; 0,0013	0,322 [0,126; 0,517]
	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
VENTURE												
Gesamtpopulation												
24 Wochen	103	4,32 (1,36)	98	5,34 (1,26)	1,02 (0,11)	107	4,25 (1,23)	100	4,87 (1,13)	0,59 (0,10)	0,43 [0,15; 0,71] 0,0031	0,424 [0,144; 0,703]
EOShigh-Teilpopulation												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
24 Wochen	81	4,37 (1,38)	77	5,45 (1,23)	1,11 (0,12)	69	4,29 (1,31)	64	4,88 (1,21)	0,56 (0,13)	0,55 [0,21; 0,89] 0,0018	0,528 [0,199; 0,857]
FeNOhigh-Teilpopulation												
24 Wochen	57	4,55 (1,41)	52	5,72 (1,20)	1,24 (0,18)	57	4,14 (1,36)	53	4,72 (1,27)	0,45 (0,17)	0,80 [0,36; 1,23] 0,0004	0,719 [0,328; 1,109]
<p>a: DRI12544: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des AQLQ bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die fünf Behandlungsgruppen, Region, Eosinophile zu Baseline, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. QUEST: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des AQLQ bis zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die vier Behandlungsgruppen, Alter, Geschlecht, Baseline-Wert, Region, Eosinophile zu Baseline, Baseline ICS Dosierungslevel, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert, Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. VENTURE: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des AQLQ bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die Behandlungsgruppe, Alter, Geschlecht, Baseline-Wert, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region, Eosinophile zu Baseline (<0.15, ≥0.15 Giga/L), Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>												

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Symptomscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-77). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

QUEST

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Symptomscores ergibt nach 24-wöchiger und 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-77). Zu beiden Zeitpunkten besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Symptomscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in der EOShigh-Teilpopulation einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-77). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

In der FeNOhigh-Teilpopulation ergibt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 nicht mit ein, sodass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab besteht.

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.

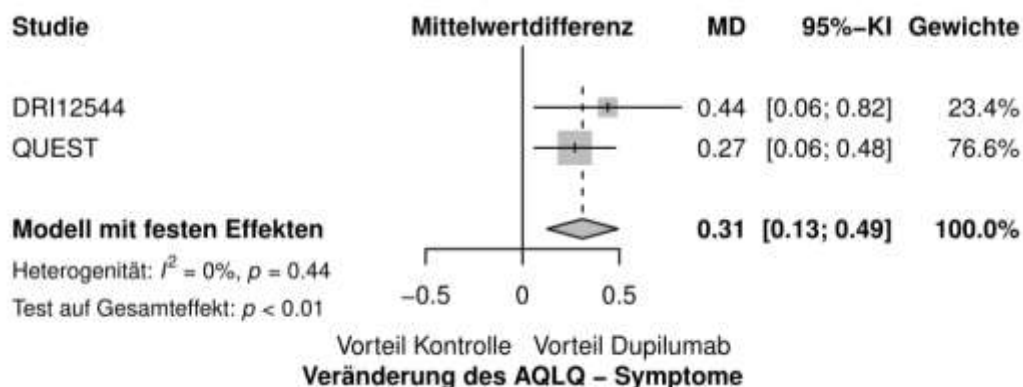


Abbildung 4-52: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ-Symptome im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)

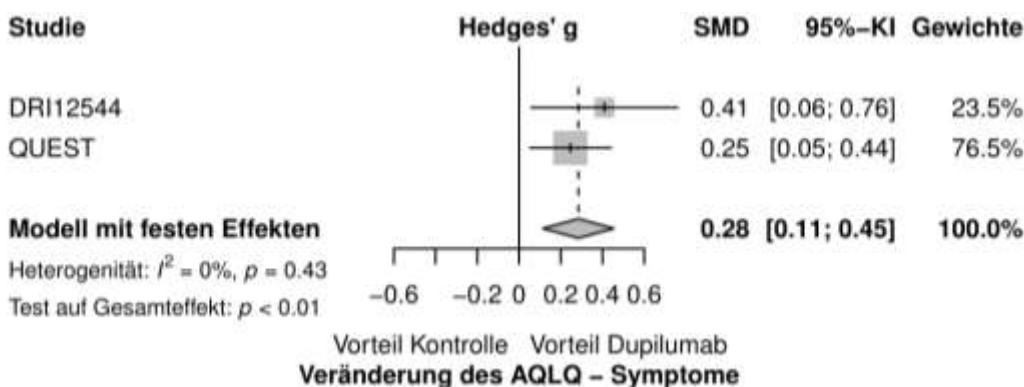


Abbildung 4-53: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ-Symptome im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) für die Veränderung des AQLQ - Symptome zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-52 und Abbildung 4-53). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind demnach geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.1.11.3 Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
ICShigh-Population												
DRI12544												
24 Wochen	74	3,77 (1,58)	66	5,22 (1,65)	1,24 (0,17)	75	3,97 (1,46)	56	4,85 (1,59)	0,72 (0,17)	0,52 [0,06; 0,97]; 0,0276	0,399 [0,044; 0,753]
QUEST												
24 Wochen	300	4,12 (1,52)	300	5,44 (1,33)	1,33 (0,07)	162	4,08 (1,43)	163	5,19 (1,41)	1,12 (0,10)	0,21 [-0,03; 0,44]; 0,0868	0,170 [-0,025; 0,365]
52 Wochen			291	5,57 (1,37)	1,45 (0,08)			162	5,27 (1,36)	1,24 (0,10)	0,21 [-0,04; 0,46]; 0,0990	0,165 [-0,031; 0,360]
	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
VENTURE												
Gesamtpopulation												
24 Wochen	103	4,30 (1,53)	98	5,41 (1,32)	0,98 (0,12)	107	4,38 (1,35)	100	5,00 (1,23)	0,59 (0,11)	0,39 [0,09; 0,69] 0,0104	0,367 [0,087; 0,648]
EOShigh-Teilpopulation												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
24 Wochen	81	4,31 (1,59)	77	5,56 (1,24)	1,21 (0,12)	69	4,41 (1,43)	64	5,04 (1,25)	0,64 (0,13)	0,57 [0,22; 0,92] 0,0017	0,535 [0,204; 0,866]
FeNOhigh-Teilpopulation												
24 Wochen	57	4,41 (1,62)	52	5,77 (1,24)	1,24 (0,18)	57	4,25 (1,44)	53	4,78 (1,35)	0,40 (0,17)	0,84 [0,40; 1,27] 0,0002	0,753 [0,363; 1,143]
<p>a: DRI12544: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des AQLQ bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die fünf Behandlungsgruppen, Region, Eosinophile zu Baseline, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. QUEST: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des AQLQ bis zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die vier Behandlungsgruppen, Alter, Geschlecht, Baseline-Wert, Region, Eosinophile zu Baseline, Baseline ICS Dosierungslevel, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert, Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. VENTURE: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des AQLQ bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die Behandlungsgruppe, Alter, Geschlecht, Baseline-Wert, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region, Eosinophile zu Baseline (<0.15, ≥0.15 Giga/L), Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>												

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-78). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

QUEST

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung ergibt nach 24-wöchiger und 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-78).

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh und FeNOhigh-Teilpopulationen einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-78). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. In den EOShigh- und der FeNOhigh-Teilpopulationen schließt das Konfidenzintervall des Hedges' g den Wert 0,2 nicht mit ein, sodass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab besteht.

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.

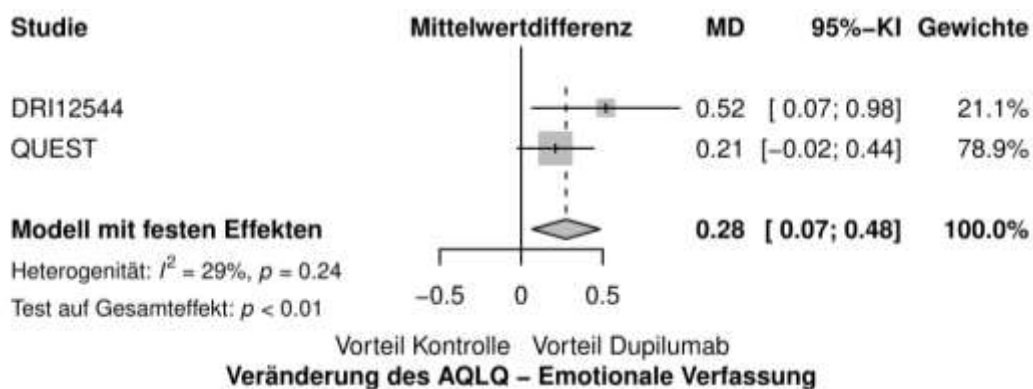


Abbildung 4-54: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)

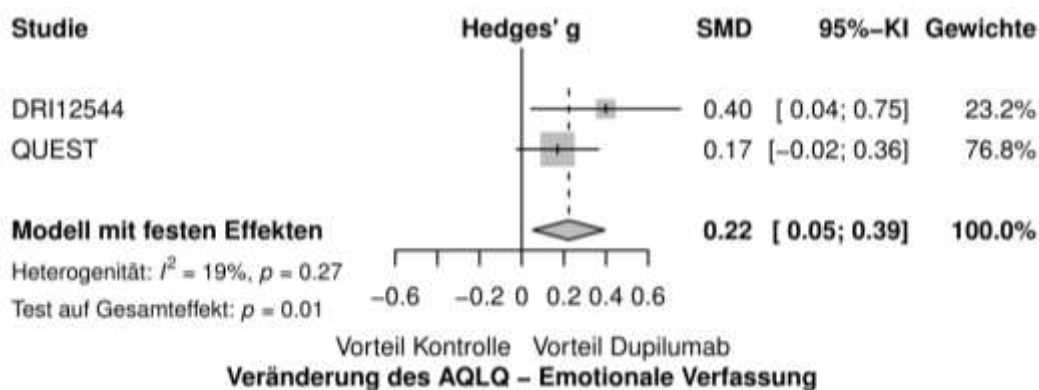


Abbildung 4-55: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-54 und Abbildung 4-55). Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

4.3.1.3.1.11.4 Veränderung des AQLQ – Einschränkung der Aktivität

Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Veränderung des AQLQ Aktivitätsscores im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
ICShigh-Population												
DRI12544												
24 Wochen	74	4,10 (1,18)	66	5,28 (1,28)	1,00 (0,14)	75	3,92 (1,13)	56	4,91 (1,27)	0,79 (0,14)	0,21 [-0,17; 0,59]; 0,2757	0,196 [-0,157; 0,549]
QUEST												
24 Wochen	300	4,30 (1,13)	300	5,37 (1,16)	1,06 (0,06)	162	4,22 (1,08)	163	5,19 (1,15)	0,95 (0,08)	0,11 [-0,09; 0,30]; 0,2863	0,106 [-0,089; 0,301]
52 Wochen			291	5,49 (1,17)	1,18 (0,06)			162	5,28 (1,14)	1,05 (0,09)	0,13 [-0,08; 0,34]; 0,2130	0,124 [-0,071; 0,320]
	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
VENTURE												
Gesamtpopulation												
24 Wochen	103	4,44 (1,24)	98	5,26 (1,29)	0,77 (0,11)	107	4,35 (1,10)	100	4,86 (1,13)	0,47 (0,11)	0,31 [0,01; 0,60] 0,0412	0,291 [0,012; 0,570]
EOShigh-Teilpopulation												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
24 Wochen	81	4,48 (1,26)	77	5,36 (1,28)	0,90 (0,13)	69	4,41 (1,18)	64	4,90 (1,13)	0,48 (0,14)	0,42 [0,07; 0,78] 0,0205	0,390 [0,061; 0,719]
FeNOhigh-Teilpopulation												
24 Wochen	57	4,59 (1,37)	52	5,68 (1,22)	1,02 (0,17)	57	4,29 (1,21)	53	4,81 (1,24)	0,38 (0,16)	0,63 [0,21; 1,06] 0,0039	0,580 [0,190; 0,970]
<p>a: DRI12544: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des AQLQ bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die fünf Behandlungsgruppen, Region, Eosinophile zu Baseline, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. QUEST: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des AQLQ bis zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die vier Behandlungsgruppen, Alter, Geschlecht, Baseline-Wert, Region, Eosinophile zu Baseline, Baseline ICS Dosierungslevel, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert, Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. VENTURE: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des AQLQ bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die Behandlungsgruppe, Alter, Geschlecht, Baseline-Wert, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region, Eosinophile zu Baseline (<0.15, ≥0.15 Giga/L), Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>												

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Aktivitätsscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-79).

QUEST

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Aktivitätsscores ergibt nach 24-wöchiger und 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-79).

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Aktivitätsscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-79). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

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.

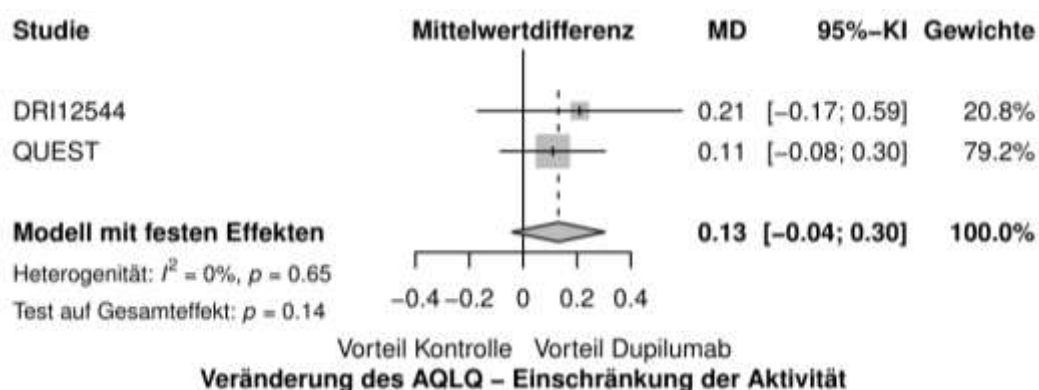


Abbildung 4-56: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ – Einschränkung der Aktivität im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)

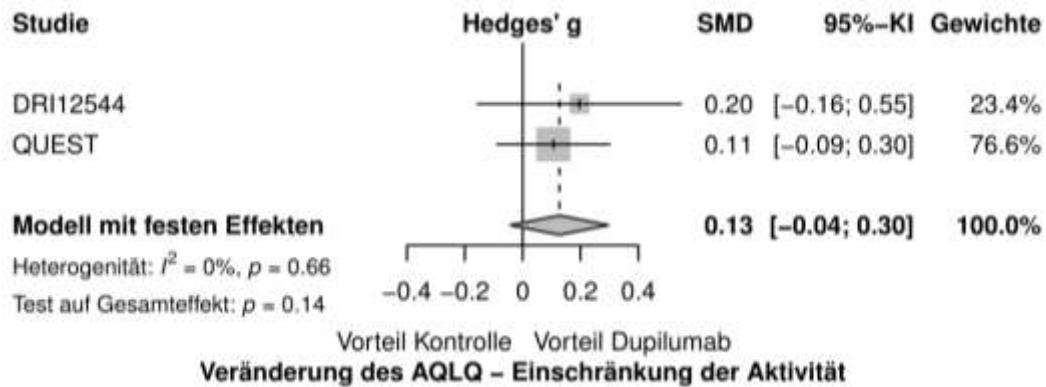


Abbildung 4-57: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ – Einschränkung der Aktivität im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) für die Veränderung des AQLQ – Einschränkung der Aktivität zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-56 und Abbildung 4-57). Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

4.3.1.3.1.11.5 Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse

Tabelle 4-80: Ergebnisse für die Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
ICShigh-Population												
DRI12544												
24 Wochen	74	3,69 (1,60)	66	4,80 (1,64)	0,94 (0,16)	75	3,49 (1,38)	56	4,55 (1,43)	0,84 (0,17)	0,10 [-0,34; 0,54]; 0,6557	0,081 [-0,275; 0,437]
QUEST												
24 Wochen	300	4,21 (1,46)	300	5,27 (1,33)	1,04 (0,07)	162	4,22 (1,38)	163	5,21 (1,31)	1,03 (0,09)	0,01 [-0,21; 0,23]; 0,9275	0,009 [-0,186; 0,204]
52 Wochen			291	5,39 (1,37)	1,14 (0,07)			162	5,15 (1,35)	0,97 (0,10)	0,17 [-0,06; 0,41]; 0,1534	0,143 [-0,053; 0,338]
	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
VENTURE												
Gesamtpopulation												
24 Wochen	103	4,47 (1,37)	98	5,27 (1,48)	0,75 (0,11)	107	4,33 (1,35)	100	4,86 (1,25)	0,55 (0,11)	0,20 [-0,09; 0,49] 0,1724	0,194 [-0,086; 0,475]
EOShigh-Teilpopulation												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE) ^a	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
24 Wochen	81	4,48 (1,36)	77	5,40 (1,43)	0,93 (0,12)	69	4,46 (1,36)	64	4,98 (1,20)	0,59 (0,13)	0,34 [0,01; 0,67] 0,0450	0,338 [0,008; 0,669]
FeNOhigh-Teilpopulation												
24 Wochen	57	4,61 (1,45)	52	5,75 (1,27)	1,03 (0,16)	57	4,39 (1,50)	53	4,86 (1,35)	0,46 (0,15)	0,57 [0,19; 0,96] 0,0040	0,582 [0,190; 0,975]
<p>a: DRI12544: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des AQLQ bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die fünf Behandlungsgruppen, Region, Eosinophile zu Baseline, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. QUEST: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des AQLQ bis zu Woche 52 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die vier Behandlungsgruppen, Alter, Geschlecht, Basline-Wert, Region, Eosinophile zu Baseline, Baseline ICS Dosierungslevel, Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert, Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen. VENTURE: Aus einem MMRM-Modell mit Veränderung des AQLQ bis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline als Response-Variable, und die Behandlungsgruppe, Alter, Geschlecht, Basline-Wert, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region, Eosinophile zu Baseline (<0.15, ≥0.15 Giga/L), Visite, Behandlung*Visite, Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert zu Baseline, Baseline-Wert*Visite als unabhängige Variablen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>												

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-80).

QUEST

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse ergibt nach 24- und 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-80)

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der Gesamtpopulation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-80).

In den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen ergibt sich zu 24 Wochen ein Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

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.

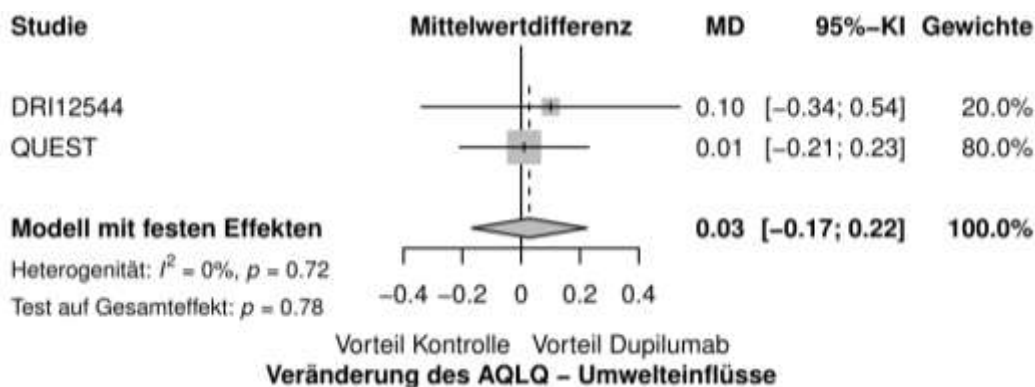


Abbildung 4-58: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Mittelwertdifferenz)

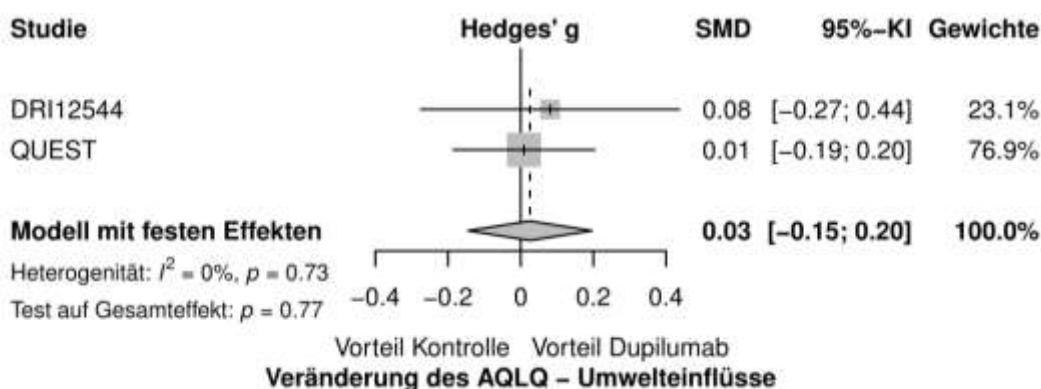


Abbildung 4-59: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse im Vergleich zu Baseline in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse zeigen nach 24 Wochen bei entgegengesetzten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-58 und Abbildung 4-59). Die Einzelstudien zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe.

4.3.1.3.1.11.6 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	n (%) ^a	N	n (%) ^a	OR [95%-KI]; p-Wert ^b RRR [95%-KI]; p-Wert ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^b
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
DRI12544					
24 Wochen	75	45 (60,0)	77	37 (48,1)	1,59 [0,81; 3,12]; 0,1762 0,84 [0,63; 1,12]; 0,2325 10,93 [-4,44; 26,30]; 0,1628
QUEST					
24 Wochen	317	205 (64,7)	172	102 (59,3)	1,34 [0,88; 2,04]; 0,1729 0,91 [0,80; 1,04]; 0,1683 6,53 [-2,27; 15,33]; 0,1457
52 Wochen	317	210 (66,2)	172	107 (62,2)	1,25 [0,82; 1,92]; 0,3012 0,93 [0,83; 1,05]; 0,2486 4,69 [-3,53; 12,90]; 0,2629
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
VENTURE					
Gesamtpopulation					
24 Wochen	103	64 (62,1)	107	52 (48,6)	1,83 [1,00; 3,38]; 0,0517 0,83 [0,65; 1,05]; 0,1247 11,52 [-1,51; 24,54]; 0,0828
EOShigh-Teilpopulation					
24 Wochen	81	52 (64,2)	69	35 (50,7)	1,90 [0,92; 3,94]; 0,0814 0,81 [0,60; 1,10]; 0,1720 13,18 [-2,16; 28,52]; 0,0915
FeNOhigh-Teilpopulation					
24 Wochen	57	35 (61,4)	57	27 (47,4)	2,25 [0,95; 5,34]; 0,0659 0,77 [0,54; 1,10]; 0,1438 14,76 [-3,51; 33,04]; 0,1123
<p>a: Responder sind definiert als Patienten mit einer Verbesserung AQLQ um $\geq 0,5$. Patienten mit einer Verbesserung $< 0,5$ oder mit fehlenden Werten zum maßgeblichen Zeitpunkt werden als Nicht-Responder definiert.</p> <p>b: Analysiert mithilfe des logistischen Regressionsmodells. Das Modell beinhaltet den Responder-Status (Responder, Non-Responder) als Response-Variable und Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe ($<0,15$, $\geq 0,15$ Giga/L) als unabhängige Variablen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RRR: Reversed Risk Ratio</p>					

DRI12544

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-81).

QUEST

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ ergibt nach 24-wöchiger und 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-81).

VENTURE

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-81).

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.

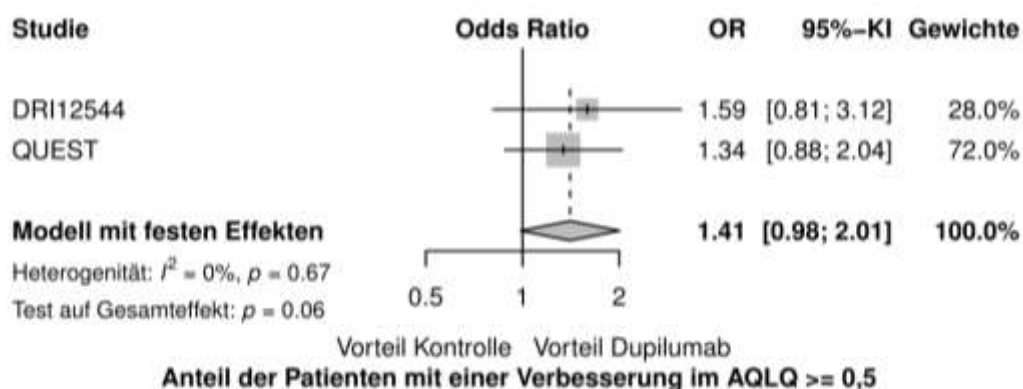


Abbildung 4-60: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)

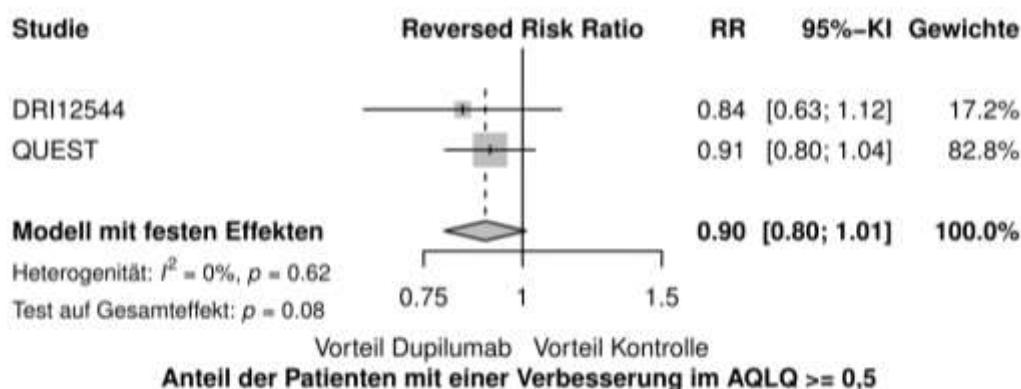


Abbildung 4-61: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Reversed Risk Ratio)

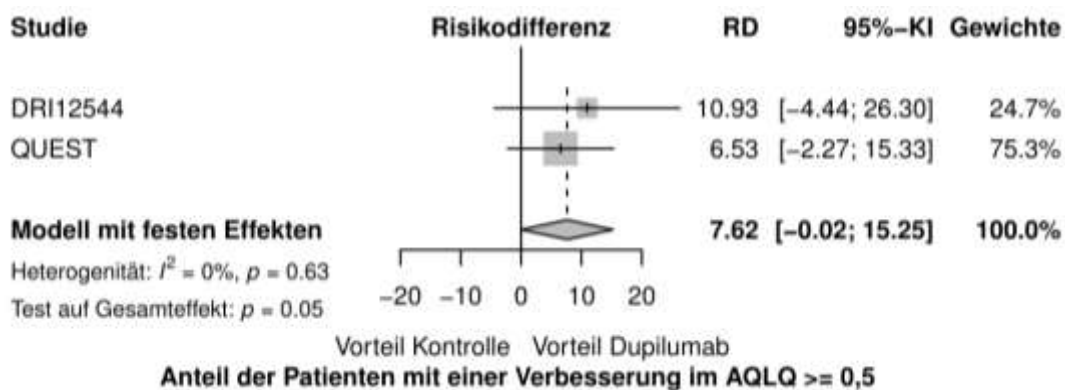


Abbildung 4-62: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-60 und Abbildung 4-62). Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe.

4.3.1.3.1.12 Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
DRI12544	<p><i>Definition:</i></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches ungünstiges medizinisches Ereignis. Dieses muss nicht zwingend mit der Therapie in Verbindung stehen. UEs wurden vom Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung bei Visite 1 bis zum Ende der Studie erhoben, dies entspricht 16 Wochen nach Verabreichung der letzten Behandlungsdosis. Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 18.0 zusammengefasst.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert als ein UE, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • führt zum Tode, • ist lebensbedrohlich, • erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung, • führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit, • ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler, • ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet, • ist ein Ereignis, das eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten SUE zu verhindern. <p>Ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (UESI) wird definiert als UE der folgenden Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaktische Reaktion oder systemische allergische Reaktion in Verbindung mit dem zu untersuchenden Arzneimittel • Schwere Reaktionen an der Einstichstelle, die länger als 24 Stunden andauern, • Ernsthafte oder schwerwiegende Infektion • Opportunistische Infektion • Parasitische Infektion • Signifikante Alanin Aminotransferase (ALT)-Erhöhung^a • ALT Erhöhung^b • Schwangerschaft einer weiblichen Studienteilnehmerin oder Schwangerschaft der Partnerin eines männlichen Studienteilnehmers • Symptomatische Überdosierung mit dem zu untersuchenden Arzneimittel <p>Falls bei unerwünschten Ereignissen nach MedRA SOC oder PT in der Studienpopulation ein Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen besteht, werden die entsprechenden unerwünschten Ereignisse dargestellt. Da die Ereignissraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche in der Studie sehr gering sind, werden die Endpunkte nicht auf SOC und PT Ebene dargestellt.</p> <p><i>Datenanalyse und Methoden</i></p> <p>Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand der letzten Version der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) zusammengefasst. Die</p>

Bewertung der Verträglichkeit erfolgte auf Basis der Safety-Population, welche Patienten umfasst, die mindestens eine Dosierung der zugewiesenen Medikation erhielten. Alle unerwünschten Ereignisse wurden während der Behandlungsphase und der Nachbehandlungsphase (post-treatment) erhoben. Die hier dargestellten unerwünschten Ereignisse umfassen demnach den Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zu Woche 40.

Darstellung im Dossier:

- Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Unerwünschte Ereignisse, bei denen der Unterschied im Auftreten zwischen den Behandlungsgruppen mehr als fünf Prozentpunkte ($\geq 5\%$) beträgt.

QUEST

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches ungünstiges medizinisches Ereignis. Dieses muss nicht zwingend mit der Therapie in Verbindung stehen. UEs wurden vom Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung bei Visite 1 bis zum Ende der Studie erhoben, dies entspricht 14 Wochen nach Verabreichung der letzten Behandlungsdosis oder bis zum Eintritt des Patienten in die Extensionsstudie. Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 20.0 zusammengefasst.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert als ein UE, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- führt zum Tode,
- ist lebensbedrohlich,
- erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung,
- führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit,
- ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler,
- ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet,
- ist ein Ereignis, das eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten SUE zu verhindern.

Ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (UESI) wird definiert als UE der folgenden Kategorien:

- Anaphylaktische Reaktion oder systemische allergische Reaktion in Verbindung mit dem zu untersuchenden Arzneimittel
- Hypersensitivität (medizinisch bestätigt)
- Schwere Reaktionen an der Einstichstelle, die länger als 24 Stunden andauern,
- Ernste oder schwerwiegende Infektion
- Opportunistische Infektion
- Parasitische Infektion
- Leberstörung, die möglicherweise mit dem zu untersuchenden Arzneimittel in Verbindung steht
- Schwangerschaft
- Symptomatische Überdosierung

Falls bei unerwünschten Ereignissen nach MedRA SOC oder PT in der Studienpopulation ein Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen besteht, werden die entsprechenden unerwünschten Ereignisse dargestellt. Da die Ereignissraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche in der Studie sehr gering sind, werden die Endpunkte nicht auf SOC und PT Ebene dargestellt.

Datenanalyse und Methoden

Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand der letzten Version der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) zusammengefasst. Die Bewertung der Verträglichkeit erfolgte auf Basis der Safety-Population, welche Patienten umfasst, die mindestens eine Dosierung der zugewiesenen Medikation erhielten. Alle unerwünschten Ereignisse wurden während der Behandlungsphase (von der ersten bis zur letzten Behandlung + 15 Tage) und der Restbehandlungsphase (residual treatment; von der letzten Behandlung + 15 Tage bis + 98 Tage oder bis zum Eintritt in die Nachfolgestudie) erhoben. Die hier dargestellten unerwünschten Ereignisse umfassen demnach den Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zu Woche 66. Um einen Vergleich mit der DRI12544-Studie zu ermöglichen wird zusätzlich eine Auswertung zu 24 Wochen dargestellt.

Darstellung im Dossier:

- Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Unerwünschte Ereignisse, bei denen der Unterschied im Auftreten zwischen den Behandlungsgruppen mehr als fünf Prozentpunkte ($\geq 5\%$) beträgt

VENTURE Operationalisierung analog zu QUEST

Die hier dargestellten unerwünschten Ereignisse umfassen einen Zeitraum von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zu Woche 46.

a: Eine Signifikante ALT-Erhöhung ist definiert als: $ALT > 5\text{-faches normales Limit (ULN)}$ bei Patienten mit einem Baseline ALT von $\leq 2\text{-faches ULN}$ oder $ALT > 8\text{-faches ULN}$ bei Patienten mit einem Baseline ALT von $> 2\text{-faches ULN}$

b: Eine ALT Erhöhung ist definiert als: $ALT \geq 3\text{-faches ULN}$ und $\leq 5\text{-faches ULN}$ bei Patienten mit einem normalen Baseline ALT oder $ALT \geq 2\text{-facher Baseline ALT}$ und $\leq 3\text{-facher Baseline ALT}$ und Gesamt-Bilirubin $> 2\text{-faches ULN}$ bei Patienten mit abnormalem Baseline ALT.

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE:

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term;

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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse 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
DRI12544	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
QUEST	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
VENTURE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

DRI 12544

Das Verzerrungspotential der Studie DRI12544 ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

QUEST

Das Verzerrungspotential der Studie QUEST ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

VENTURE

Das Verzerrungspotential der Studie VENTURE ist niedrig. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Für die Analysen des Endpunktes ergeben sich keine Hinweise für ein mögliches Verzerrungspotential.

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.

4.3.1.3.1.12.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert ^a RR [95%-KI], p-Wert ^b RD [95%-KI], p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
DRI12544					
Studienende	73	62 (84,9)	77	58 (75,3)	1,85 [0,81; 4,21]; 0,1448 1,13 [0,96; 1,32]; 0,1412 9,61 [-3,09; 22,30]; 0,1375
QUEST					
24 Wochen	318	228 (71,7)	169	112 (66,3)	1,29 [0,86; 1,93]; 0,2149 1,08 [0,95; 1,23]; 0,2275 5,43 [-3,26; 14,12]; 0,2207
Studienende	318	269 (84,6)	169	142 (84,0)	1,04 [0,63; 1,74]; 0,8689 1,01 [0,93; 1,09]; 0,8702 0,57 [-6,24; 7,38]; 0,8701
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
VENTURE					
Gesamtpopulation					
Studienende	103	64 (62,1)	107	69 (64,5)	0,90 [0,52; 1,58]; 0,7239 0,96 [0,78; 1,18]; 0,7241 -2,35 [-15,46; 10,76]; 0,7242
EOShigh-Teilpopulation					
Studienende	81	51 (63)	69	43 (62,3)	1,03 [0,53; 2,00]; 0,9352 1,01 [0,79 ;1,29]; 0,9353 0,64 [-15,02; 16,31]; 0,9353
FeNOhigh-Teilpopulation					
Studienende	57	36 (63,2)	57	31 (54,4)	1,44 [0,68; 3,04]; 0,3422 1,16 [0,85; 1,58]; 0,3438 8,77 [-9,42; 26,97]; 0,3416
a: Nach Walds Methode mit SAS LOGISTIC geschätzt.					
b: Mit SAS FREQ geschätzt.					
c: Mit SAS GLIMMIX geschätzt unter Verwendung des folgenden Modells: criterion = treatment					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio					

DRI12544

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse ergibt nach Studienende in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-84).

QUEST

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit, sowie nach Studienende in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-84).

VENTURE

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse ergibt nach Studienende sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-84).

Sensitivitätsanalyse

In der Erhebung des Endpunktes Asthmaexazerbationen wurden schwere Exazerbationen, sowie schwere Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erforderten, die aufgrund der Asthmaerkrankung auftraten, als Ereignisse ausgewertet. Asthmaexazerbationen sind jedoch auch ein unerwünschtes Ereignis, das in der Analyse der Sicherheitsaspekte berücksichtigt wurde. Daher wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die jegliche Ereignisse, die bereits im Endpunkt Asthmaexazerbationen berichtet wurden, ausschloss.

Tabelle 4-85: Sensitivitätsanalyse: Unerwünschte Ereignisse ohne schwere Asthmaexazerbationen

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert ^a RR [95%-KI], p-Wert ^b RD [95%-KI], p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
DRI12544					
Studienende	73	62 (84,9)	77	58 (75,3)	1,85 [0,81; 4,21]; 0,1448 1,13 [0,96; 1,32]; 0,1421 9,61 [-3,09; 22,30]; 0,1375
QUEST					
Studienende	318	267 (84,0)	169	141 (83,4)	1,04 [0,63; 1,72]; 0,8794 1,01 [0,93; 1,09]; 0,8805 0,53 [-6,38; 7,44]; 0,8804
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
VENTURE					
Gesamtpopulation					
Studienende	103	64 (62,1)	107	68 (63,6)	0,94 [0,54; 1,65]; 0,8319 0,98 [0,79; 1,20]; 0,8320 -1,42 [-14,57; 11,73]; 0,8321
EOShigh-Teilpopulation					
Studienende	81	51 (63,0)	69	43 (62,3)	1,03 [0,53; 2,00]; 0,9352 1,01 [0,79; 1,29]; 0,9353 0,64 [-15,02; 16,31]; 0,9353
FeNOhigh-Teilpopulation					
Studienende	57	36 (63,2)	57	30 (52,6)	1,54 [0,73; 3,26]; 0,2561 1,20 [0,87; 1,65]; 0,2584 10,53 [-7,69; 28,75]; 0,2548
a: Nach Walds Methode mit SAS LOGISTIC geschätzt.					
b: Mit SAS FREQ geschätzt.					
c: Mit SAS GLIMMIX geschätzt unter Verwendung des folgenden Modells: criterion = treatment.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio					

Die Sensitivitätsanalyse zeigt, analog zur Primäranalyse, keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-85).

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.

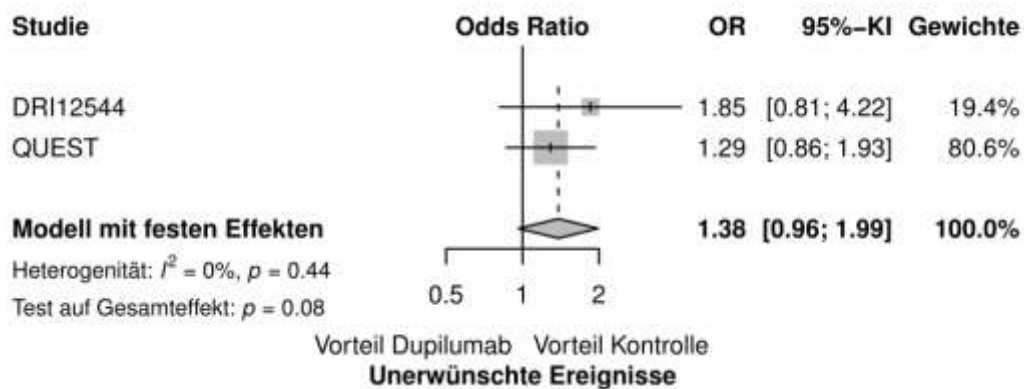


Abbildung 4-63: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)

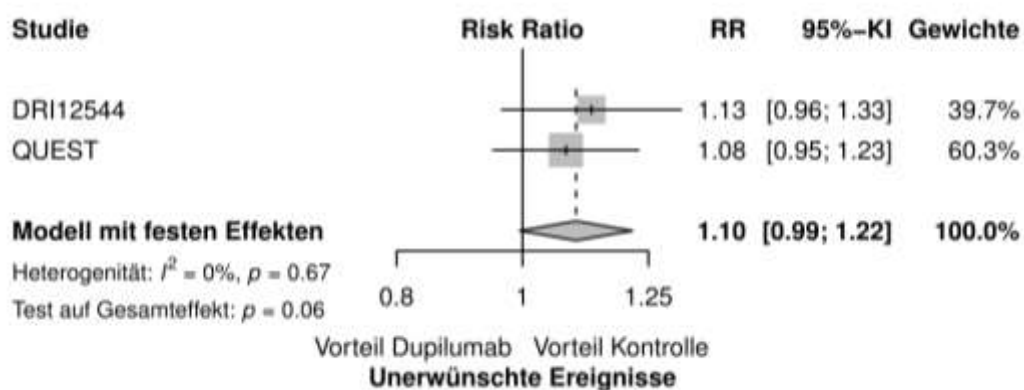


Abbildung 4-64: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Reversed Risk Ratio)

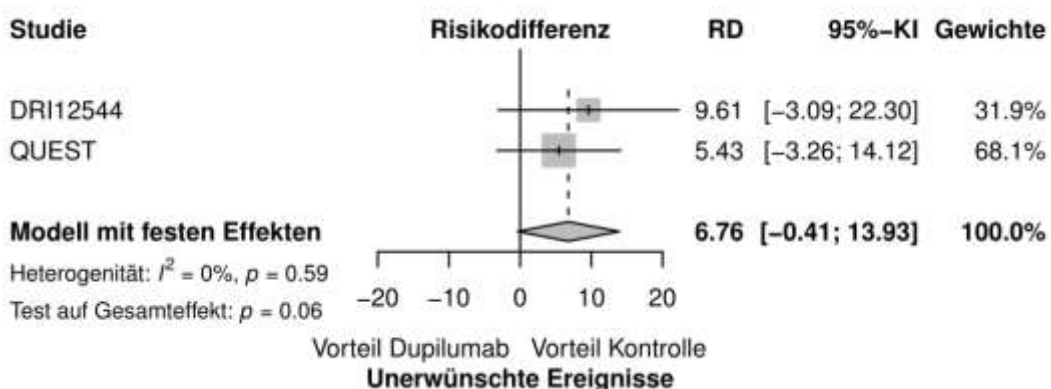


Abbildung 4-65: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für unerwünschte Ereignisse zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-63, Abbildung 4-64 und Abbildung 4-65). Die Einzelstudien zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienenergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe.

4.3.1.3.1.12.2 Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-86: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert ^a RR [95%-KI], p-Wert ^b RD [95%-KI], p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
DRI12544					
Studienende	73	5 (6,8)	77	4 (5,2)	1,34 [0,35; 5,21]; 0,6707 1,32 [0,37; 4,72]; 0,6709 1,65 [-6,00; 9,30]; 0,6709
QUEST					
24 Wochen	318	12 (3,8)	169	10 (5,9)	0,62 [0,26; 1,47]; 0,2821 0,64 [0,28; 1,45]; 0,2812 -2,14 [-6,28; 1,99]; 0,3090
Studienende	318	27 (8,5)	169	17 (10,1)	0,83 [0,44; 1,57]; 0,5658 0,84 [0,47; 1,50]; 0,5650 -1,57 [-7,05; 3,91]; 0,5744
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
VENTURE					
Gesamtpopulation					
Studienende	103	9 (8,7)	107	6 (5,6)	1,61 [0,55; 4,70]; 0,3822 1,56 [0,58; 4,22]; 0,3832 3,13 [-3,89; 10,15]; 0,3805
EOShigh-Teilpopulation					
Studienende	81	7 (8,6)	69	3 (4,3)	2,08 [0,52; 8,38]; 0,3023 1,99 [0,53; 7,39]; 0,3055 4,29 [-3,55; 12,14]; 0,2814
FeNOhigh-Teilpopulation					
Studienende	57	6 (10,5)	57	5 (8,8)	1,22 [0,35; 4,26]; 0,7514 1,20 [0,39; 3,71]; 0,7515 1,75 [-9,20; 12,71]; 0,7516
a: Nach Walds Methode mit SAS LOGISTIC geschätzt.					
b: Mit SAS FREQ geschätzt.					
c: Mit SAS GLIMMIX geschätzt unter Verwendung des folgenden Modells: criterion = treatment					
* Peto-OR berechnet auf Basis von Yusuf S et al. (Prog Cardiovasc Dis. 1985 Mar-Apr;27(5):335-71). Der p-Wert wurde mithilfe einer Normalannäherung (normal approximation) ermittelt.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio					

DRI12544

Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ergibt nach Studienende in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-86).

QUEST

Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit, sowie nach Studienende in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-86).

VENTURE

Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ergibt nach Studienende sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-86).

Sensitivitätsanalyse

In der Erhebung des Endpunktes Asthmaexazerbationen wurden schwere Exazerbationen, sowie schwere Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erforderten und die aufgrund der Asthmaerkrankung auftraten, als Ereignisse gewertet. Asthmaexazerbationen sind jedoch auch ein unerwünschtes Ereignis, das in der Analyse der Sicherheitsaspekte berücksichtigt wurde. Daher wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die jegliche Ereignisse, die bereits im Endpunkt Asthmaexazerbationen berichtet wurden, ausschloss.

Tabelle 4-87: Sensitivitätsanalyse: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne schwere Asthmaexazerbationen

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert ^a RR [95%-KI], p-Wert ^b RD [95%-KI], p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
DRI12544					
Studienende	73	3 (4,1)	77	2 (2,6)	1,61 [0,26; 9,91]; 0,6091 1,58 [0,27; 9,20]; 0,6095 1,51 [-4,28; 7,31]; 0,6081
QUEST					
Studienende	318	22 (6,9)	169	12 (7,1)	0,97 [0,47; 2,02]; 0,9399 0,97 [0,49; 1,92]; 0,9401 -0,18 [-4,96; 4,60]; 0,9403
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
VENTURE					
Gesamtpopulation					
Studienende	103	7 (6,8)	107	3 (2,8)	2,53 [0,64; 10,05]; 0,1880 2,42 [0,64; 9,12]; 0,1904 3,99 [-1,82; 9,81]; 0,1773
EOShigh-Teilpopulation					
Studienende	81	6 (7,4)	69	2 (2,9)	2,68 [0,52; 13,73]; 0,2370 2,56 [0,53; 12,26]; 0,2408 4,51 [-2,49; 11,51]; 0,2050
FeNOhigh-Teilpopulation					
Studienende	57	5 (8,8)	57	2 (3,5)	2,64 [0,49; 14,23]; 0,2575 2,50 [0,51; 12,36]; 0,2611 5,26 [-3,59; 14,12]; 0,2415
a: Nach Walds Methode mit SAS LOGISTIC geschätzt.					
b: Mit SAS FREQ geschätzt.					
c: Mit SAS GLIMMIX geschätzt unter Verwendung des folgenden Modells: criterion = treatment.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio					

Die Sensitivitätsanalyse zeigt, analog zur Primäranalyse, keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-87).

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.

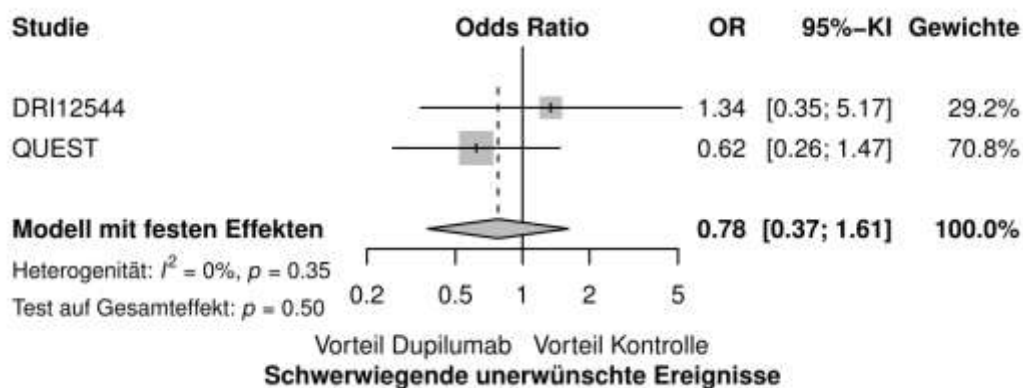


Abbildung 4-66: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)

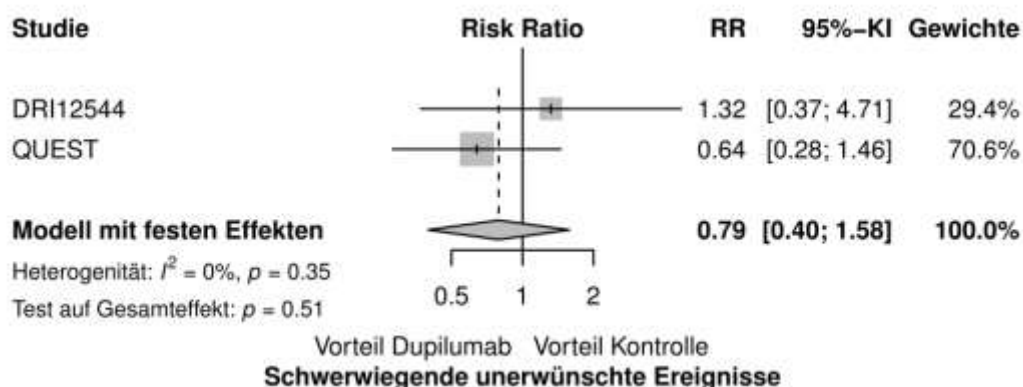


Abbildung 4-67: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risk Ratio)

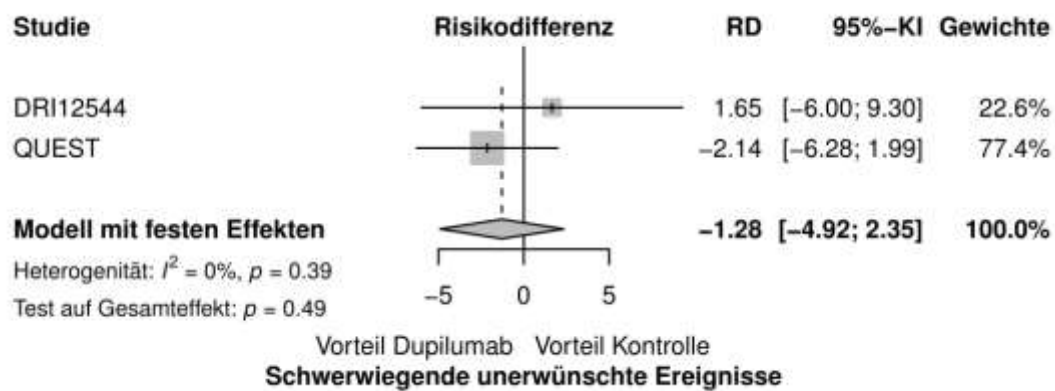


Abbildung 4-68: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigen nach 24 Wochen bei entgegengesetzten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-66, Abbildung 4-67 und Abbildung 4-68). Die Einzelstudien zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe.

4.3.1.3.1.12.3 Endpunkt: Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert ^a RR [95%-KI], p-Wert ^b RD [95%-KI], p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
DRI12544					
Studienende	73	2 (2,7)	77	4 (5,2)	0,51 [0,09; 2,90]; 0,4506 0,53 [0,10; 2,79]; 0,4519 -2,46 [-8,69; 3,78]; 0,4391
QUEST					
24 Wochen	318	7 (2,2)	169	6 (3,6)	0,61 [0,20; 1,85]; 0,3837 0,62 [0,21; 1,82]; 0,3832 -1,35 [-4,58; 1,88]; 0,4121
Studienende	318	9 (2,8)	169	10 (5,9)	0,46 [0,18; 1,16]; 0,1012 0,48 [0,20; 1,15]; 0,1009 -3,09 [-7,09; 0,92]; 0,1304
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
VENTURE					
Gesamtpopulation					
Studienende	103	1 (1,0)	107	4 (3,7)	0,31 [0,05; 1,80]; 0,1896* 0,26 [0,03; 2,28]; 0,2243 -2,77 [-6,85; 1,32]; 0,1833
EOShigh-Teilpopulation					
Studienende	81	0 (0,0)	69	3 (4,3)	0,11 [0,01; 1,09]; 0,0588* 0,00 [NB; NB]; NB -4,35 [NB; NB]; < 0,0001
FeNOhigh-Teilpopulation					
Studienende	57	1 (1,8)	57	2 (3,5)	0,49 [0,04; 5,57]; 0,5661 0,50 [0,05; 5,36]; 0,5669 -1,75 [-7,69; 4,18]; 0,5591
a: Nach Walds Methode mit SAS LOGISTIC geschätzt.					
b: Mit SAS FREQ geschätzt.					
c: Mit SAS GLIMMIX geschätzt unter Verwendung des folgenden Modells: criterion = treatment					
* Peto-OR berechnet auf Basis von Yusuf S et al. (Prog Cardiovasc Dis. 1985 Mar-Apr;27(5):335-71). Der p-Wert wurde mithilfe einer Normalannäherung (normal approximation) ermittelt.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio					

DRI12544

Die Auswertung der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergibt nach Studienende in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-88).

QUEST

Die Auswertung der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit, sowie nach Studienende in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-88).

VENTURE

Die Auswertung der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignisse ergibt nach Studienende sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in der FeNOhigh-Teilpopulation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-88). In der EOShigh-Teilpopulation kann die Risk Ratio aufgrund von 0 Ereignissen in der Dupilumab-Gruppe nicht berechnet werden. Die Peto-Odds Ratio zeigt ein knapp nicht signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab.

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.

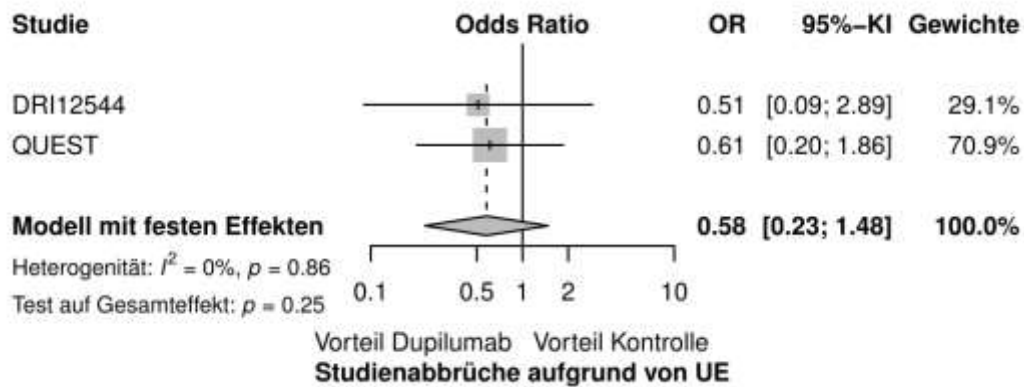


Abbildung 4-69: Meta-Analyse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Odds Ratio)

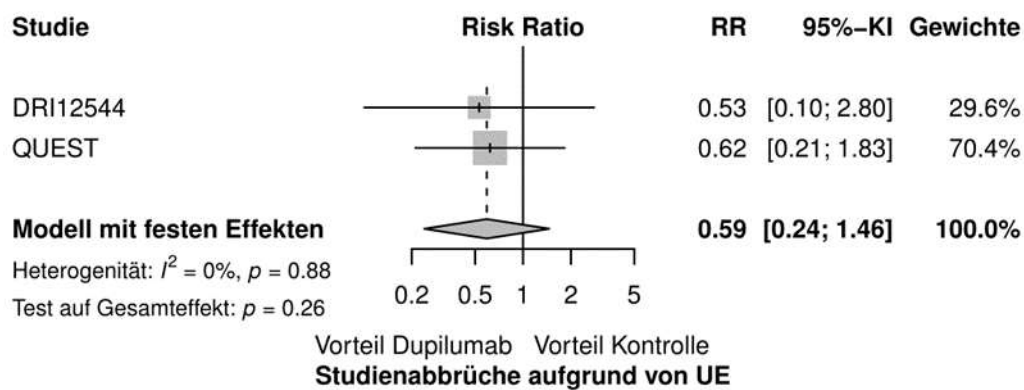


Abbildung 4-70: Meta-Analyse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Reversed Risk Ratio)

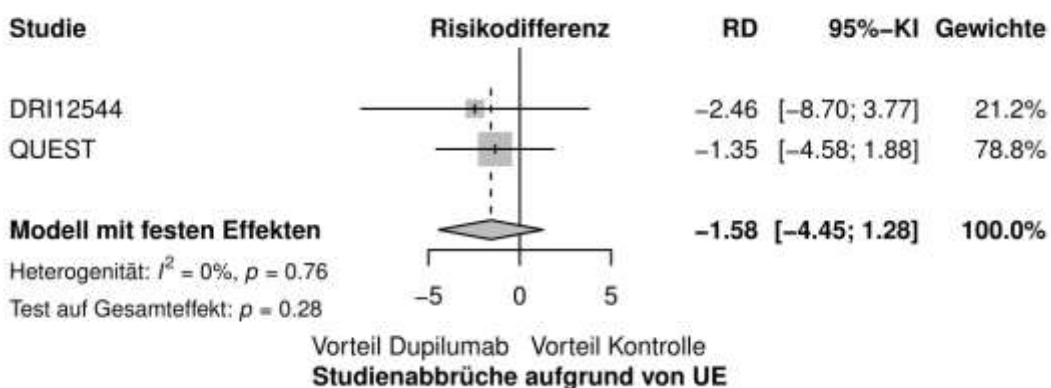


Abbildung 4-71: Meta-Analyse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Risikodifferenz)

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigen nach 24 Wochen bei entgegengesetzten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-69, Abbildung 4-70 und Abbildung 4-71). Die Einzelstudien zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe.

4.3.1.3.1.12.4 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)

Tabelle 4-89: Gesamtraten der einzelnen UESI in der Studie DRI12544 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	DRI12544			
	24 Wochen			
	ICShigh-Population			
	Dupilumab 200 mg		Placebo	
	N = 73		N = 77	
	n	%	n	%
UESI				
Anaphylaktische Reaktion	0	0,0 %	0	0,0 %
schwerwiegende Reaktion an der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden andauert	0	0,0 %	0	0,0 %
ernste oder schwerwiegende Infektion	1	1,4 %	0	0,0 %
parasitische Infektion	0	0,0 %	0	0,0 %
opportunistische Infektion	0	0,0 %	0	0,0 %
Schwangerschaft	0	0,0 %	0	0,0 %
ALT Erhöhung	1	1,4 %	1	1,3 %
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten				

Tabelle 4-90: Gesamtraten der einzelnen UESI in der Studie QUEST mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	QUEST			
	52 Wochen			
	ICShigh-Population			
	Dupilumab 200 mg		Placebo	
	N = 318		N = 169	
	n	%	n	%
UESI				
Anaphylaktische Reaktion	1	0,3 %	0	0,0 %
Hypersensitivität (medizinisch bestätigt)	11	3,5 %	4	2,4 %
schwerwiegende Reaktion an der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden andauert	1	0,3 %	0	0,0 %
ernste oder schwerwiegende Infektion	4	1,3 %	3	1,8 %
parasitische Infektion	0	0,0 %	0	0,0 %

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

opportunistische Infektion	1	0,3 %	2	1,2 %
Schwangerschaft	1	0,3 %	0	0,0 %
Leberstörung, die möglicherweise mit dem zu untersuchenden Arzneimittel in Verbindung steht	6	1,9 %	1	0,6 %
ALT Erhöhung				
Symptomatische Überdosis	0	0,0 %	0	0,0 %
Andere prädefinierte Ereignisse von besonderem Interesse				
Reaktionen an der Injektionsstelle ^a	61	19,2 %	14	8,3 %
Malignität	2	0,6 %	2	1,2 %
Suizidalität	0	0,0 %	1	0,6 %
Schwangerschaft des Partners	0	0,0 %	0	0,0 %
Konjunktivitis (eng)	5	1,6 %	3	1,8 %
Konjunktivitis (weit)	7	2,2 %	5	3,0 %
Eosinophilie	15	4,7 %	3	1,8 %
a: Reaktionen an der Injektionsstelle wurden durch das HLT Injection site reactions identifiziert (MedDRA 20.0) n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-91: Gesamtraten der einzelnen UESI in der Studie VENTURE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	VENTURE				VENTURE				VENTURE			
	Gesamtpopulation				EOShigh-Teilpopulation				FeNOhigh-Teilpopulation			
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Dupilumab 300 mg		Placebo		Dupilumab 300 mg		Placebo	
	N = 103		N = 107		N = 81		N = 69		N = 57		N = 57	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
UESI												
Anaphylaktische Reaktion	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Hypersensitivität (medizinisch bestätigt)	2	1,9 %	1	0,9 %	1	1,2 %	1	1,4 %	2	3,5 %	0	0,0 %
schwerwiegende Reaktion an der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden andauert	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
ernste oder schwerwiegende Infektion	2	1,9 %	1	0,9 %	1	1,2 %	1	1,4 %	0	0,0 %	1	1,8 %
parasitische Infektion	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
opportunistische Infektion	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Schwangerschaft	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Leberstörung, die möglicherweise mit dem zu untersuchenden Arzneimittel in Verbindung steht	1	1,0 %	4	3,7 %	1	1,2 %	1	1,4 %	1	1,8 %	1	1,8 %
Symptomatische Überdosis	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	NB	NB	NB	NB
Andere prädefinierte Ereignisse von besonderem Interesse												
Reaktionen an der Injektionsstelle ^a	9	8,7 %	4	3,7 %	8	9,9 %	2	2,9 %	5	8,8 %	2	3,5 %
Malignität	0	0,0 %	1	0,9 %	0	0,0 %	1	1,4 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Suizidalität	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Schwangerschaft des Partners	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	VENTURE				VENTURE				VENTURE			
	Gesamtpopulation				EOShigh-Teilpopulation				FeNOhigh-Teilpopulation			
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Dupilumab 300 mg		Placebo		Dupilumab 300 mg		Placebo	
	N = 103		N = 107		N = 81		N = 69		N = 57		N = 57	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Konjunktivitis (eng)	1	1,0 %	1	0,9 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	1,8 %	0	0,0 %
Konjunktivitis (weit)	1	1,0 %	2	1,9 %	0	0,0 %	0	0,0 %	1	1,8 %	0	0,0 %
Eosinophilie	14	13,6 %	1	0,9 %	14	17,3 %	1	1,4	10	17,5 %	1	1,8 %

a: Reaktionen an der Injektionsstelle wurden durch das HLT Injection site reactions identifiziert (MedDRA 20.0)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten

UESI und andere Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen.

In der DRI12544-Studie traten keine UESI mit einem Unterschied von $\geq 5\%$ auf.

Tabelle 4-92: Ergebnisse der UESI und anderer Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie QUEST

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert ^a RR [95%-KI], p-Wert ^b RD [95%-KI], p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
Reaktionen an der Injektionsstelle ^d					
Studienende	318	61 (19,2)	169	14 (8,3)	2,63 [1,42; 4,86]; 0,0020 2,32 [1,34; 4,01]; 0,0028 10,90 [4,89; 16,91]; 0,0004
a: Nach Walds Methode mit SAS LOGISTIC geschätzt. b: Mit SAS FREQ geschätzt. c: Mit SAS GLIMMIX geschätzt unter Verwendung des folgenden Modells: criterion = treatment d: Reaktionen an der Injektionsstelle wurden durch das HLT Injection site reactions identifiziert (MedDRA 20.0) KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio					

Die Auswertung des *UESI: Reationen an der Injektionsstelle* der QUEST-Studie ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit in der Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab. Unter den aufgetretenen Ereignissen war jedoch lediglich eine schwerwiegende Reaktion an der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden andauerte (s. Tabelle 4-90).

Tabelle 4-93: Ergebnisse der UESI und anderer Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie VENTURE

Studie	Dupilumab 300 mg		Placebo		OR [95%-KI], p-Wert ^a RR [95%-KI], p-Wert ^b RD [95%-KI], p-Wert ^c
	N	n (%)	N	n (%)	
Gesamtpopulation					
Reaktionen an der Injektionsstelle ^a					
Studienende	103	9 (8,7)	107	4 (3,7)	2,47 [0,73; 8,27] 0,1440 2,34 [0,74; 7,35] 0,1466 5,00 [-1,57; 11,57] 0,1351
Eosinophilie					
Studienende	103	14 (13,6)	107	1 (0,9)	6,68 [2,34; 19,05]; 0,0004* 14,54 [1,95; 108,61]; 0,0091 12,66 [5,75; 19,56]; 0,0004
EOShigh-Teilpopulation					
Reaktionen an der Injektionsstelle ^d					
Studienende	81	8 (9,9)	69	2 (2,9)	3,67 [0,75; 17,91], 0,1077 3,41 [0,75; 15,51]; 0,1129 6,98 [-0,69; 14,65]; 0,0743
Eosinophilie					
Studienende	81	14 (17,3)	69	1 (1,4)	14,21 [1,82; 111,11], 0,0114 11,93 [1,61; 88,40] 0,0153 15,83 [7,06; 24,61] 0,0005
FeNOhigh-Teilpopulation					
Reaktionen an der Injektionsstelle ^a					
Studienende	57	5 (8,8)	57	2 (3,5)	2,64 [0,49; 14,23]; 0,2575 2,50 [0,51; 12,36]; 0,2611 5,26 [-3,59; 14,12]; 0,2415
Eosinophilie					
Studienende	57	10 (17,5)	57	1 (1,8)	11,91 [1,47; 96,51]; 0,0203 10,00 [1,32; 75,58]; 0,0257 15,79 [5,23; 26,35]; 0,0037
<p>a: Nach Walds Methode mit SAS LOGISTIC geschätzt.</p> <p>b: Mit SAS FREQ geschätzt.</p> <p>c: Mit SAS GLIMMIX geschätzt unter Verwendung des folgenden Modells: criterion = treatment</p> <p>d: Reaktionen an der Injektionsstelle wurden durch das HLT Injection site reactions identifiziert (MedDRA 20.0)</p> <p>* Peto-OR berechnet auf Basis von Yusuf S et al. (Prog Cardiovasc Dis. 1985 Mar-Apr;27(5):335-71). Der p-Wert wurde mithilfe einer Normalannäherung (normal approximation) ermittelt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio</p>					

Die Auswertung des *UESI: Eosinophilie* in der VENTURE-Studie ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der Gesamtpopulation, sowie in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab.

Das *UESI: Reaktionen an der Injektionsstelle* trat in der Gesamtpopulation, sowie in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen häufiger in der Dupilumab-Gruppe auf, jedoch ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe zu beobachten.

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 in den Studien DRI12544 und QUEST keine übereinstimmenden UESI mit einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ aufgetreten sind wird aus methodischen Gründen auf eine Meta-Analyse verzichtet.

4.3.1.3.1.12.5 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT

Tabelle 4-94: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT in der Studie DRI12544

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert ^a RR [95%-KI], p-Wert ^b RD [95%-KI], p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Studienende	73	15 (20,5)	77	11 (14,3)	1,55 [0,66; 3,65]; 0,3135 1,44 [0,71; 2,92]; 0,3150 6,26 [-5,90; 18,43]; 0,3120
a: Nach Walds Methode mit SAS LOGISTIC geschätzt. b: Mit SAS FREQ geschätzt. c: Mit SAS GLIMMIX geschätzt unter Verwendung des folgenden Modells: criterion = treatment KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class					

In der *SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* treten mit einem Behandlungsunterschied von $\geq 5\%$ häufiger Ereignisse in der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Der Effekt ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-95: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT in der Studie QUEST

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert ^a RR [95%-KI], p-Wert ^b RD [95%-KI], p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
PT Erythem an der Injektionsstelle					
Studienende	318	45 (14,2)	169	11 (6,5)	2,37 [1,19; 4,71]; 0,0140 2,17 [1,16; 4,09]; 0,0161 7,64 [2,30; 12,99]; 0,0051
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studienende	318	200 (62,9)	169	115 (68,0)	0,80 [0,54; 1,18]; 0,2577 0,92 [0,81; 1,06]; 0,2472 -5,15 [-13,98; 3,67]; 0,2518

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert ^a RR [95%-KI], p-Wert ^b RD [95%-KI], p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Studienende	381	76 (23,6)	169	25 (14,8)	1,81 [1,10; 2,97]; 0,0194 1,62 [1,07; 2,44]; 0,0223 9,11 [1,98; 16,23]; 0,0123
a: Nach Walds Methode mit SAS LOGISTIC geschätzt. b: Mit SAS FREQ geschätzt. c: Mit SAS GLIMMIX geschätzt unter Verwendung des folgenden Modells: criterion = treatment * Peto-OR berechnet auf Basis von Yusuf S et al. (Prog Cardiovasc Dis. 1985 Mar-Apr;27(5):335-71). Der p-Wert wurde mithilfe einer Normalannäherung (normal approximation) ermittelt. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class					

In der QUEST-Studie ergibt sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit in der Gesamtpopulation für den *PT: Erythem an der Injektionsstelle*, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab. Keines dieser Ereignisse ist als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) eingestuft. Lediglich drei der Patienten (0,9%) mit Ereignis im *PT: Erythem an der Injektionsstelle* brachen die Studie aufgrund von UE ab.

In der übergeordneten *SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab festgestellt. Drei Patienten (0,9%), bei denen ein Ereignis in dieser SOC erhoben wurde, brachen die Studie aufgrund von UE ab. Bei lediglich einem der Patienten mit Ereignis (0,03%) wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erhoben.

In der *SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* treten mit einem Behandlungsunterschied von $\geq 5\%$ häufiger Ereignisse in der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Der Effekt ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-96: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT in der Studie VENTURE

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert ^a RR [95%-KI], p-Wert ^b RD [95%-KI], p-Wert ^c
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
Gesamtpopulation					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Studienende	103	10 (9,7)	107	1 (0,9)	5,81 [1,73; 19,51]; 0,0044* 10,39 [1,35; 79,71]; 0,0244 8,77 [2,74; 14,81]; 0,0046
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Studienende	103	10 (9,7)	107	4 (3,7)	2,77 [0,84; 9,13]; 0,0943 2,60 [0,84; 8,02]; 0,0971 5,97 [-0,82; 12,76]; 0,0846
SOC Untersuchungen					
Studienende	103	11 (10,7)	107	4 (3,7)	3,08 [0,95; 10,00]; 0,0614 2,86 [0,94; 8,69]; 0,0643 6,94 [-0,06; 13,95]; 0,0521
PT virale Infektion der oberen Atemwege					
Studienende	103	9 (8,7)	107	19 (17,8)	0,44 [0,19; 1,03]; 0,0592 0,49 [0,23; 1,04]; 0,0623 -9,02 [-18,14; 0,10]; 0,0525
PT Eosinophilenzahl erhöht					
Studienende	103	7 (6,8)	107	0 (0,0)	8,16 [1,81; 36,70]; 0,0062* NE [NE; NE]; NE 6,80 [NE; NE]; < 0,0001
PT Eosinophilie					
Studienende	103	7 (6,8)	107	1 (0,9)	4,91 [1,20; 20,12]; 0,0269* 7,27 [0,91; 58,08]; 0,0613 5,86 [0,64; 11,08]; 0,0280
EOShigh					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Studienende	81	9 (11,1)	69	1 (1,4)	8,50 [1,05; 68,86]; 0,0450 7,67 [1,00; 59,01]; 0,0505 9,66 [2,20; 17,12]; 0,0115
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Studienende	81	8 (9,9)	69	3 (4,3)	2,41 [0,61; 9,47]; 0,2074 2,27 [0,63; 8,23]; 0,2116 5,53 [-2,62; 13,68]; 0,1822
SOC Untersuchungen					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienende	81	10 (12,3)	69	1 (1,4)	9,57 [1,19; 76,79]; 0,0335 8,52 [1,12; 64,89]; 0,0386 10,90 [3,13; 18,66]; 0,0063
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Studienende	81	32 (39,5)	69	31 (44,9)	0,80 [0,42; 1,53]; 0,5028 0,88 [0,60; 1,28]; 0,5019 -5,42 [-21,40; 10,56]; 0,5035
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Studienende	81	9 (11,1)	69	12 (17,4)	0,59 [0,23; 1,51]; 0,2727 0,64 [0,29; 1,43]; 0,2738 -6,28 [-17,63; 5,07]; 0,2762
PT virale Infektion der oberen Atemwege					
Studienende	81	9 (11,1)	69	13 (18,8)	0,54 [0,21; 1,35]; 0,1867 0,59 [0,27; 1,30]; 0,1884 -7,73 [-19,31; 3,85]; 0,1893
PT Eosinophilenzahl erhöht					
Studienende	81	7 (8,6)	69	0 (0,0)	6,89 [1,51; 31,40]; 0,0127* NB [NB; NB]; NB 8,64 [NB; NB]; <0,0001
PT Eosinophilie					
Studienende	81	7 (8,6)	69	1 (1,4)	6,43 [0,77; 53,64]; 0,0854 5,96 [0,75; 47,28]; 0,0910 7,19 [0,40; 13,99]; 0,0381
FeNOhigh					
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Studienende	57	8 (14,0)	57	1 (1,8)	9,14 [1,10; 75,69]; 0,0402 8,00 [1,03; 61,91]; 0,0464 12,28 [2,54; 22,03]; 0,0140
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Studienende	57	7 (12,3)	57	3 (5,3)	2,52 [0,62; 10,28]; 0,1976 2,33 [0,63; 8,58]; 0,2020 7,02 [-3,40; 17,44]; 0,1847
SOC Untersuchungen					
Studienende	57	7 (12,3)	57	0 (0,0)	8,27 [1,80; 37,89]; 0,0065 NB [NB; NB]; NB 12,28 [NB; NB]; < 0,0001
PT virale Infektion der oberen Atemwege					
Studienende	57	3 (5,3)	57	10 (17,5)	0,26 [0,07; 1,01]; 0,0509 0,30 [0,09; 1,03]; 0,0564 -12,28 [-23,86; -0,71]; 0,0378
PT Eosinophilenzahl erhöht					
Studienende	57	4 (7,0)	57	0 (0,0)	7,80 [1,07; 56,89]; 0,0427* NB [NB; NB]; NB 7,02 [NB; NB]; < 0,0001

PT Eosinophilie					
Studienende	57	6 (10,5)	57	1 (1,8)	6,59 [0,77; 56,60]; 0,0858 6,00 [0,75; 48,26]; 0,0921 8,77 [0,01; 17,53]; 0,0497
PT Husten					
Studienende	57	4 (7,0)	57	0 (0,0)	7,80 [1,07 to 56,89]; 0,0427 NB [NB; NB]; NB 7,02 [NE to NE]; < 0,0001
PT Ausschlag					
Studienende	57	3 (5,3)	57	0 (0,0)	7,66 [0,78; 75,15] 0,0805* NB [NB; NB]; NB 5,26 [NB; NB]; < 0,0001
<p>a: Nach Walds Methode mit SAS LOGISTIC geschätzt.</p> <p>b: Mit SAS FREQ geschätzt.</p> <p>c: Mit SAS GLIMMIX geschätzt unter Verwendung des folgenden Modells: criterion = treatment</p> <p>* Peto-OR berechnet auf Basis von Yusuf S et al. (Prog Cardiovasc Dis. 1985 Mar-Apr;27(5):335-71). Der p-Wert wurde mithilfe einer Normalannäherung (normal approximation) ermittelt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class</p>					

In der VENTURE-Studie ergibt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen für den *PT: Eosinophilenzahl erhöht* und den *PT:Eosinophilie*, sowie in der übergeordneten *SOC: Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems* ein Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab. In der Gesamtpopulation ist der Effekt für den *PT: Eosinophilenzahl erhöht* und die *SOC: Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems* statistisch signifikant.

In den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen ergibt sich für den *PT: Eosinophilenzahl erhöht* bei der Peto-Odds Ratio ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab.

Insgesamt werden im Dupilumab-Arm der VENTURE-Studie mehr Patienten mit erhöhten Eosinophilen im Blut beobachtet. Die erhöhten Eosinophilenwerte sind dabei nicht mit dem gleichzeitigen vermehrten Auftreten weiterer UE assoziiert. Da es sich bei den erhöhten Eosinophilen um einen Laborparameter handelt, sind diese Ereignisse als nicht patientenrelevant anzusehen.

Für die *SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* ergibt sich in allen drei Populationen ein Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab. Der Effekt ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Für die *SOC: Untersuchungen* ergibt sich in allen drei Populationen ein Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab, jedoch ist der Effekt lediglich in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen statistisch signifikant. Da das SOC

auch nichtpatientenrelevante Ereignisse enthält, kann die Patientenrelevanz des Ergebnisses jedoch nicht abschließend beurteilt werden.

In der FeNOhigh-Teilpopulation zeigt sich außerdem ein Behandlungsunterschied in den *PT: Husten* und *Ausschlag*. Die Anzahl der Patienten in den Auswertungen sind mit maximal 4 Patienten pro Gruppe jedoch sehr gering.

In den *SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* sowie dem *PT: virale Infektionen der oberen Atemwege* zeigt sich ein Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Der Effekt ist jedoch in keiner der Populationen statistisch signifikant.

Unerwünschte Ereignisse in SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Unerwünschte Ereignisse der Grunderkrankung Asthma werden zum Teil in der SOC: *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* berichtet. Daher wird diese SOC hier ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-97: Ergebnisse der unerwünschten Ereignissen in SOC: *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert ^a RR [95%-KI], p-Wert ^b RD [95%-KI], p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
ICShigh-Population					
DRI12544					
Studienende	73	15 (20,5)	77	11 (14,3)	1,55 [0,66; 3,65]; 0,3135 1,44 [0,71; 2,92]; 0,3150 6,26 [-5,90; 18,43]; 0,3120
QUEST					
Studienende	381	58 (18,2)	169	27 (16,0)	1,17 [0,71; 1,93]; 0,5315 1,14 [0,75; 1,73]; 0,5334 2,26 [-4,71; 9,24]; 0,5245
Dupilumab 300 mg					
VENTURE					
Gesamtpopulation					
Studienende	103	13 (12,6)	107	14 (13,1)	0,96 [0,43; 2,15]; 0,9203 0,96 [0,48; 1,95]; 0,9202 -0,46 [-9,57; 8,64]; 0,9203
EOShigh-Teilpopulation					
Studienende	81	11 (13,6)	69	10 (14,5)	0,93 [0,37; 2,34]; 0,8725 0,94 [0,42; 2,07]; 0,8724 -0,91 [-12,17; 10,34]; 0,8729
FeNOhigh-Teilpopulation					
Studienende	57	10 (17,5)	57	11 (19,3)	0,89 [0,34; 2,30]; 0,8091 0,91 [0,42; 1,97]; 0,8092 -1,75 [-16,14; 12,63]; 0,8095
a: Nach Walds Methode mit SAS LOGISTIC geschätzt.					
b: Mit SAS FREQ geschätzt.					
c: Mit SAS GLIMMIX geschätzt unter Verwendung des folgenden Modells: criterion = treatment					
* Peto-OR berechnet auf Basis von Yusuf S et al. (Prog Cardiovasc Dis. 1985 Mar-Apr;27(5):335-71). Der p-Wert wurde mithilfe einer Normalannäherung (normal approximation) ermittelt.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio					

In der *SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* treten in der Studie DRI12544 mit einem Behandlungsunterschied von $\geq 5\%$ häufiger Ereignisse in der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Der Effekt ist jedoch nicht statistisch signifikant.

In den Studien QUEST und VENTURE treten Ereignisse in der *SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* mit vergleichbarer Häufigkeit auf.

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.

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.

Die Subgruppenanalysen wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik dargestellt. Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wird eine Prüfung des Heterogenitäts-p-Wertes vorgenommen. Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es jedoch zu beachten, dass gemäß der Definition des p-Wertes unter Unabhängigkeit durchschnittlich 5% der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch-positiven Ergebnis führen.

Subgruppenanalysen werden durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Patienten enthält oder mindestens 10 Ereignisse in die Analyse eingehen. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignissen wurde für einzelne UESI, sowie für UE auf SOC- und PT-Ebene mit einem Unterschied von $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen, auf eine Subgruppenanalyse verzichtet, da unter diesen Bedingungen keine validen Schlussfolgerungen möglich sind.

Für Subgruppenergebnisse, die in der Analyse der ICShigh-Populationen der Studien DRI12544 und QUEST durch den Heterogenitätstest mit einem p-Wert unter 0,05 auffielen, werden – sofern möglich – Meta-Analysen dargestellt. Zusätzlich werden Meta-Analysen für Subgruppen dargestellt, bei denen der p-Wert des Heterogenitätstests in den ICShigh-Populationen beider Studien unter 0,1 liegt um zu prüfen ob das Signifikanzniveau durch die meta-analytische Zusammenfassung auf einen p-Wert unter 0,05 sinkt.

Für den Großteil der Subgruppen wurden die in den Studienprotokollen a priori definierten Grenzen übernommen. Innerhalb der Altersgrenzen lag eine hohe Heterogenität zwischen den

Studien vor. Die Prävalenz von Asthma ist im jugendlichen Alter von ca. 12 Jahren besonders hoch, sinkt danach jedoch wieder ab. Ein weiterer Anstieg beginnt im Erwachsenenalter bei ca. 40 Jahren [63]. Eine Trennung der Patienten, die jünger als 40 Jahre bzw. 40 Jahre oder älter sind ist demnach in diesem Anwendungsgebiet sinnvoll. Daher wurden Subgruppenanalysen für eine Altersgrenze von 40 Jahren bei allen Studien posthoc berechnet.

Die Subgruppen Gewicht I, BMI I, FEV1 I, %FEV1 und Perioestin wurden bei der DRI12544-Studie posthoc ergänzt um, falls notwendig, eine Meta-Analyse der DRI12544- und QUEST-Studie zu ermöglichen.

In der folgenden Tabelle werden die für die Studien DRI12544, QUEST und VENTURE verwendeten Trennpunkte für Subgruppenanalysen aufgelistet. Bei Subgruppen in fester Schrift handelt es sich um Subgruppen, die für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt werden. Dies sind Subgruppen der Kategorien Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere. Zusätzlich zur Region wurde die Subgruppe „Gebiet“ dargestellt. Um die Krankheitsschwere abzubilden wurden die Subgruppen „% FEV1“ „Asthmaexazerbationen“ und „Atopische Erkrankung“ entsprechend für alle Endpunkte dargestellt. Aufgrund der Zulassung von Dupilumab für Patienten mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, wurden außerdem die Heterogenitäts-p-Werte der Subgruppen „EOS“ und „FeNO“ für alle Endpunkte dargestellt.

Für Subgruppen in kursiver Schreibweise wurden die Subgruppenanalysen posthoc berechnet. Subgruppen in normaler Schrift sind zusätzliche, im Studienbericht für die jeweiligen primären Endpunkte definierte Subgruppen. Diese werden für die jeweilig a priori definierten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-98: Übersicht über die analysierten Subgruppen für patientenrelevante Endpunkte.

Subgruppenmerkmal	Subgruppen DRI12544	Subgruppen QUEST	Subgruppen VENTURE
Demographische und allgemeine Charakteristika			
Alter I	<i>< 40 Jahre</i> <i>≥ 40 Jahre</i>	<i>< 18 Jahre</i> <i>18 - 40 Jahre</i> <i>≥ 40 Jahre</i>	< 40 Jahre ≥ 40 Jahre
Alter II	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre	-	-
Alter III	-	< 18 ≥ 18	-
Geschlecht	Männlich Weiblich	Männlich Weiblich	Männlich Weiblich
Rasse	kaukasisch asiatisch/orientalisch	kaukasisch schwarz asiatisch/orientalisch andere	kaukasisch andere

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppenmerkmal	Subgruppen DRI12544	Subgruppen QUEST	Subgruppen VENTURE
Ethnie	-	hispanisch nicht-hispanisch	-
Region	Asien Osteuropa Lateinamerika Westliche Länder	Asien Osteuropa Lateinamerika Westliche Länder	Osteuropa Lateinamerika Westliche Länder
Gebiet	-	Nordamerika EU Rest der Welt	EU Rest der Welt
Gewicht I	-	< 70 kg ≥ 70 bis < 90 kg ≥ 90 kg	< 70 kg ≥ 70 bis < 90 kg ≥ 90 kg
Gewicht II	< 60 ≥ 60 kg	< 60 ≥ 60 kg	-
Gewicht III	≤ 90 kg > 90 kg	-	-
BMI I	< 25 kg/m ² ≥ 25 bis < 30 kg/m ² ≥ 30 kg/m ²	< 25 kg/m ² ≥ 25 bis < 30 kg/m ² ≥ 30 kg/m ²	< 25 kg/m ² ≥ 25 bis < 30 kg/m ² ≥ 30 kg/m ²
Krankheitscharakteristika			
Eosinophile I (EOS I)	< 150 Zellen/ µl ≥ 150 Zellen/ µl	< 150 Zellen/ µl ≥ 150 Zellen/ µl	< 150 Zellen/ µl ≥ 150 Zellen/ µl
Eosinophile II (EOS II)	< 300 Zellen/ µl ≥ 300 Zellen/ µl	< 300 Zellen/ µl ≥ 300 Zellen/ µl	< 300 Zellen/ µl ≥ 300 Zellen/ µl
Asthmaexazerbationen	1 > 1	1 > 1	≤ 1 > 1
FEV1 I (Baseline)	≤ 1,75 L > 1,75 L	≤ 1,75 L > 1,75 L	≤ 1,75 L > 1,75 L
FEV1 II (Baseline)	≤ Median > Median	-	-
%FEV1 des Sollwertes zu (Baseline)	< 60% ≥ 60%	< 60% ≥ 60%	< 60% ≥ 60%
ACQ-5	≤ 2 > 2	≤ 2 > 2	≤ 2 > 2
Periostin (ng/ml; baseline)	< median ≥ median	< median ≥ median	< median ≥ median
FeNO	-	< 25 ppb ≥ 25 ppb - < 50 ppb	< 25 ppb ≥ 25 ppb - < 50 ppb

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppenmerkmal	Subgruppen DRI12544	Subgruppen QUEST	Subgruppen VENTURE
		≥ 50 ppb	≥ 50 ppb
Medizinische Vorgeschichte und Komorbiditäten			
OCS-Dosis (Baseline)	-	-	≤ 10 mg/Tag > 10 mg/Tag
Begleittherapie I (Baseline)	-	ICS + LABA ICS + LABA + LTRA andere	-
Begleittherapie II (Baseline)	-	ICS + LABA + ein weiterer Controller andere	-
ehemaliger Raucher	Ja Nein	Ja Nein	Ja Nein
Atopische Erkrankungen	Ja Nein	Ja Nein	Ja Nein
Alter bei erstmaliger Asthmaerkrankung	< 18 Jahre 18-40 Jahre > 40 Jahre	< 18 Jahre 18-40 Jahre > 40 Jahre	< 18 Jahre 18-40 Jahre > 40 Jahre
a: Posthoc durchgeführte Subgruppen sind in kursiver Schreibweise eingefügt. Subgruppenanalysen in fatter Schrift wurden für alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt.			

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – DRI12544: ICShigh-Population

Tabelle 4-99: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für den primären Endpunkt Veränderung des FEV1 in der ICShigh-Population der DRI12544-Studie

Subgruppe	Primärer Endpunkt
	Veränderung des FEV1 – 24 Wochen
EOS I	0,7035
EOS II	0,7702
Alter I	0,9480
Alter II	0,7431
Geschlecht	0,9964
Region	0,5420
Rasse	0,7580
FEV1 I	0,7841
FEV1 II	0,3704
FEV1 %	0,5097
ACQ-5	0,4875
Asthmaexazerbationen	0,0456
Gewicht	0,8357
Gewicht II	0,7710
BMI I	0,7302
BMI II	0,5376
Raucher	0,1544
Atopische Erkrankung	0,4915
Alter bei Asthmaerkrankung	0,0473
Periostin	0,4695

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-100: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die Endpunkte zur Morbidität und Sicherheit in der ICShigh-Population der DRI12544-Studie

	EOS I	Alter I	Alter II	Geschlecht	Region	Asthmaexazerbationen	FEV1 %
Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	0,6405	0,9783	0,6641	0,3548	0,9930	0,5942	0,6926
Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern	0,8893	0,9998	0,9862	0,4006	1,0000	0,3585	0,8522
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen	0,5672	0,2863	0,5457	0,0470	NB	0,2709	0,7963
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme	0,6364	1,0000	0,4836	0,9449	NB	0,6310	0,1690
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation	0,7462	0,9828	0,7333	0,3613	0,9857	0,4998	0,6785
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert	0,7853	0,9999	0,9962	0,5523	1,0000	0,9935	0,3567
Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC Ereignis	0,2698	0,9777	0,7268	0,1019	0,9586	0,7665	0,3761
Jährliche Rate der LOAC-Ereignisse	0,3329	0,1822	0,9158	0,0249	NB	0,4669	0,4960
Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis	0,3667	0,9797	0,5792	0,1181	0,9525	0,8543	0,3436
Veränderung der Notfallmedikation	0,7825	0,4236	0,9875	0,1498	0,4778	0,8775	0,6098
Veränderung des nächtlichen Erwachens	0,7017	0,8928	0,4097	0,0342	0,9864	0,4244	0,9573
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores	0,4587	0,5494	0,6774	0,0920	0,7913	0,9497	0,9098
Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores	0,1560	0,1441	0,7775	0,1576	0,8945	0,3318	0,1517
Anteil der Patienten mit Veränderung um $\geq 0,35$ im morgendlichen Asthmasymptomscore	0,5450	0,2178	0,4327	0,1648	0,2799	0,8814	0,3872

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EOS I	Alter I	Alter II	Geschlecht	Region	Asthmaexazerbationen	FEV1 %
Anteil der Patienten mit Veränderung um $\geq 0,35$ im abendlichen Asthmasymptomscore	0,2632	0,8753	0,8018	0,6295	0,9319	0,8962	0,6031
Veränderung der EQ-5D VAS	0,7577	0,9599	0,0023	0,0832	0,9154	0,1253	0,5444
Veränderung des ACQ-5	0,6811	0,2900	0,7430	0,0164	0,8650	0,0020	0,1486
Anteil der Patienten mit einer Zunahme um $\geq 0,5$ im ACQ-5	0,7426	0,4631	0,4191	0,5305	0,2657	0,2290	0,5580
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$)	0,9800	0,9883	0,9798	0,3369	0,8149	0,1456	0,5458
Veränderung des AQLQ - Gesamtscore	0,0438	0,1337	0,2577	0,0068	0,8256	0,0340	0,0947
Veränderung des AQLQ - Symptome	0,0392	0,1636	0,7111	0,0062	0,8558	0,0043	0,2015
Veränderung des AQLQ - Einschränkung der Aktivität	0,3285	0,2921	0,2080	0,0136	0,9544	0,1374	0,0857
Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung	0,0031	0,0744	0,2807	0,0408	0,6155	0,0735	0,1375
Veränderung des AQLQ - Umwelteinflüsse	0,1370	0,1724	0,0801	0,0590	0,1440	0,5482	0,1805
Anteil der Patienten mit einer Zunahme um $\geq 0,5$ im AQLQ	0,0618	0,5028	0,4576	0,1717	0,3773	0,1326	0,3829
Anteil der Patienten mit UE	0,1520	0,1245	0,5771	0,8630	<0,0001	0,4841	0,9684
Anteil der Patienten mit SUE	0,9749	0,9998	0,9997	0,5306	0,9999	0,9761	0,1608
Studienabbrüche aufgrund von UE	0,9870	0,9997	0,9995	0,7835	1,0000	0,5058	0,8722
<p>fett: Heterogenitätstest mit einem p-Wert unter 0,05. <i>kursiv:</i> Heterogenitätstest mit einem p-Wert unter 0,1. FEV1: Einsekundenkapazität; ACQ-5: Asthma Control Questionnaire 5-question Version; AQLQ: Asthma-Lebensqualitätsfragebogen; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse;</p>							

4.3.1.3.2.1.1 Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse – DRI12544

Zusammenfassende Beschreibung der Subgruppenanalysen der DRI12544-Studie

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen gleichgerichtete Effektschätzer auf, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind.

- Geschlecht – Jährliche Rate schwerer Exazerbationen
- Geschlecht – Jährliche Rate der LOAC-Ereignisse
- Region – Unerwünschte Ereignisse

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf, die jedoch jeweils nicht statistisch signifikant sind.

- Geschlecht – Veränderung des nächtlichen Erwachens

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf, oder zeigen bei gleichgerichteten Effektschätzern ein unterschiedliches Signifikanzniveau. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert.

- EOS I im AQLQ – Gesamtscore
- EOS I im AQLQ – Symptome
- EOS I im AQLQ – Emotionale Verfassung
- Alter II bei der EQ-5D VAS
- Geschlecht bei der Veränderung des ACQ-5
- Geschlecht im AQLQ – Gesamtscore
- Geschlecht im AQLQ – Symptome
- Geschlecht im AQLQ – Einschränkung der Aktivität
- Geschlecht im AQLQ – Emotionale Verfassung
- Asthmaexazerbationen bei der Veränderung des FEV1
- Asthmaexazerbationen bei der Veränderung des ACQ-5
- Asthmaexazerbationen im AQLQ – Gesamtscore
- Asthmaexazerbationen im AQLQ – Symptome
- Alter bei Asthmaerkrankung bei der Veränderung des FEV1

Besonders Patienten mit einem Eosinophilenwert ≥ 150 Zellen/ μl Blut profitieren im AQLQ von der Dupilumab-Behandlung. Dies gilt sowohl für den Gesamtscore, als auch für die Domänen Symptome, und Emotionale Verfassung. In der DRI12544-Studie ist dieser qualitative Unterschied zwischen den Subgruppen jedoch bei keinem anderen Endpunkt sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Für die EQ-5D VAS ergibt sich für die Altersgruppe der ≥ 65 -jährigen ein numerischer, jedoch nicht statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Dupilumab. Da der beobachtete qualitative Unterschied zwischen den Subgruppen bei keinem anderen Endpunkt sichtbar ist, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Vor allem Frauen profitieren unter der Dupilumab-Behandlung durch eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben durch den AQLQ. Sowohl im Gesamtscore, als auch in den Domänen Symptome, Einschränkung der Aktivität und emotionale Verfassung zeigen Frauen eine deutliche Verbesserung. Auch in der Veränderung des ACQ-5 zeigt sich ein Behandlungsvorteil von Dupilumab bei Frauen. Da dieser qualitative Unterschied zwischen den Subgruppen jedoch lediglich in den Endpunkten zur Lebensqualität sichtbar ist, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Bei der Subgruppe der Patienten mit mehr als einer Asthmaexazerbation im Vorjahr ergeben sich unter der Dupilumab Behandlung Vorteile in der Veränderung des FEV1, des ACQ-5 und des AQLQ (Gesamtscore, sowie in der Domäne Symptome). Der beobachtete qualitative Unterschied zwischen den Subgruppen ist jedoch bei keinem weiteren Endpunkt sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Die Ergebnisse der Patienten, die zum Zeitpunkt der Asthmaerkrankung < 18 Jahre bzw. ≤ 40 Jahre waren, zeigen, übereinstimmend mit der Gesamtpopulation, einen Behandlungseffekt zugunsten von Dupilumab in der Veränderung des FEV1. Bei Patienten, deren Alter bei Asthmaerkrankung zwischen 18 und 40 Jahren lag, kann kein Behandlungsunterschied beobachtet werden. Diese Abweichung von der Gesamtpopulation ist bei keinem anderen Endpunkt sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-101: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der DRI12544-Studie: Stetige Endpunkte

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
DRI12544												
ICShigh-Population												
EOS I												
Veränderung des AQLQ – Gesamtscore (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0438)												
< 150 Zellen/ µl	17	3,66 (1,16)	15	4,88 (1,35)	1,30 (0,32)	10	3,67 (1,02)	8	5,19 (1,09)	1,64 (0,38)	-0,34 [-1,23; 0,54]; 0,4409	-0,333 [-1,193; 0,527]
≥ 150 Zellen/ µl	57	3,98 (1,17)	48	5,35 (1,17)	0,74 (0,14)	65	3,87 (1,07)	51	4,81 (1,25)	1,22 (0,14)	0,48 [0,10; 0,87]; 0,0140	0,491 [0,100; 0,881]
Veränderung des AQLQ – Symptome (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0392)												
< 150 Zellen/ µl	17	3,56 (1,17)	15	4,96 (1,40)	1,47 (0,35)	10	3,59 (1,02)	8	5,21 (1,33)	1,77 (0,41)	-0,30 [-1,26; 0,65]; 0,5261	-0,273 [-1,130; 0,584]
≥ 150 Zellen/ µl	57	3,94 (1,11)	51	5,50 (1,07)	1,43 (0,15)	65	3,88 (1,04)	48	4,88 (1,29)	0,82 (0,15)	0,61 [0,20; 1,02]; 0,0036	0,584 [0,193; 0,976]
Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0031)												
< 150 Zellen/ µl	17	3,64 (1,44)	15	4,84 (2,01)	1,23 (0,39)	10	4,58 (1,56)	8	6,30 (0,68)	2,04 (0,48)	-0,81 [-1,92; 0,30]; 0,1489	-0,644 [-1,527; 0,240]
≥ 150 Zellen/ µl	57	3,81 (1,63)	51	5,34 (1,54)	1,36 (0,18)	65	3,87 (1,44)	46	4,61 (1,57)	0,54 (0,19)	0,82 [0,32; 1,31]; 0,0014	0,645 [0,252; 1,039]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
Alter II												
Veränderung der EQ-5D VAS (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0023)												
< 65 Jahre	62	67,92 (18,11)	56	78,91 (14,21)	12,37 (2,02)	70	65,63 (17,60)	51	72,41 (20,24)	4,87 (2,06)	7,50 [1,97; 13,03]; 0,0081	0,514 [0,135; 0,893]
≥ 65 Jahre	11	70,55 (16,07)	10	72,20 (15,92)	3,36 (5,67)	7	59,00 (15,87)	5	84,00 (11,20)	18,93 (5,82)	-15,57 [-31,37; 0,23]; 0,0532	-1,179 [-2,376; 0,017]
Geschlecht												
Veränderung des nächtlichen Erwachens – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert =0,0342)												
Männlich	32	0,66 (0,83)	30	0,46 (1,39)	-0,14 (0,14)	23	0,43 (0,54)	19	0,12 (0,24)	-0,41 (0,16)	0,28 [-0,14; 0,70]; 0,1952	0,359 [-0,187; 0,905]
Weiblich	43	0,67 (0,96)	38	0,20 (0,44)	-0,49 (0,08)	54	0,53 (0,67)	40	0,24 (0,39)	-0,32 (0,07)	-0,17 [-0,37; 0,04]; 0,1057	-0,351 [-0,778; 0,075]
Veränderung des ACQ-5 (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0164)												
Männlich	32	2,75 (0,64)	30	1,31 (0,91)	-1,32 (0,17)	23	2,61 (0,73)	17	1,26 (0,89)	-1,28 (0,21)	-0,04 [-0,57; 0,49]; 0,8899	-0,040 [-0,611; 0,531]
Weiblich	43	2,98 (0,81)	36	1,21 (0,88)	-1,74 (0,16)	53	2,91 (0,85)	36	1,86 (1,23)	-0,87 (0,15)	-0,86 [-1,29; -0,44]; < 0,0001	-0,902 [-1,346; -0,459]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
Veränderung des AQLQ – Gesamtscore (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0068)												
Männlich	32	4,09 (1,11)	30	5,23 (1,27)	0,90 (0,18)	22	4,44 (0,97)	17	5,48 (0,85)	1,24 (0,22)	-0,34 [-0,88; 0,20]; 0,2121	-0,369 [-0,952; 0,214]
Weiblich	42	3,77 (1,20)	36	5,26 (1,19)	1,40 (0,18)	53	3,59 (1,00)	39	4,60 (1,28)	0,65 (0,17)	0,75 [0,27; 1,23]; 0,0022	0,716 [0,260; 1,173]
Veränderung des AQLQ – Symptome (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0062)												
Männlich	32	4,03 (1,11)	30	5,34 (1,12)	1,14 (0,19)	23	4,27 (1,01)	17	5,50 (0,92)	1,43 (0,23)	-0,29 [-0,85; 0,28]; 0,3152	-0,299 [-0,886; 0,288]
Weiblich	42	3,72 (1,13)	36	5,40 (1,22)	1,60 (0,20)	54	3,66 (1,00)	39	4,68 (1,35)	0,72 (0,18)	0,87 [0,36; 1,38]; 0,0009	0,775 [0,321; 1,230]
Veränderung des AQLQ – Einschränkung der Aktivität (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0136)												
Männlich	32	4,28 (1,08)	30	5,22 (1,41)	0,68 (0,20)	22	4,60 (0,99)	17	5,51 (0,88)	1,11 (0,25)	-0,43 [-1,04; 0,18]; 0,1649	-0,413 [-0,997; 0,172]
Weiblich	42	3,97 (1,24)	36	5,32 (1,18)	1,27 (0,19)	53	3,63 (1,06)	39	4,65 (1,34)	0,63 (0,17)	0,64 [0,14; 1,13]; 0,0115	0,594 [0,135; 1,053]
Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0408)												
Männlich	32	3,83 (1,62)	30	5,12 (1,70)	0,98 (0,24)	22	4,65 (1,51)	17	5,60 (1,12)	1,07 (0,29)	-0,09 [-0,81; 0,63]; 0,8017	-0,075 [-0,660; 0,511]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
Weiblich	42	3,72 (1,57)	36	5,31 (1,63)	1,50 (0,23)	53	3,69 (1,36)	39	4,52 (1,66)	0,57 (0,22)	0,93 [0,33; 1,54]; 0,0028	0,705 [0,246; 1,163]
Asthmaexazerbationen												
Veränderung des FEV1 – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert =0,0456)												
≤ 1	35	1,82 (0,56)	33	2,04 (0,71)	0,20 (0,06)	34	1,79 (0,54)	23	2,02 (0,72)	0,13 (0,06)	0,07 [-0,10; 0,24]; 0,4031	0,216 [-0,293; 0,725]
> 1	40	1,65 (0,52)	44	2,03 (0,61)	0,31 (0,06)	43	1,63 (0,45)	30	1,65 (0,52)	-0,00 (0,06)	0,31 [0,15; 0,48]; 0,0001	0,905 [0,444; 1,366]
Veränderung des ACQ-5 (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0020)												
≤ 1	35	2,78 (0,73)	33	1,54 (0,90)	-1,17 (0,15)	34	2,69 (0,73)	23	1,31 (0,92)	-1,23 (0,17)	0,06 [-0,39; 0,51]; 0,8036	0,065 [-0,453; 0,584]
> 1	40	2,97 (0,75)	33	0,97 (0,80)	-1,86 (0,17)	43	2,93 (0,88)	30	1,93 (1,26)	-0,92 (0,17)	-0,94 [-1,41; -0,48]; < 0,0001	-0,945 [-1,412; -0,479]
Veränderung des AQLQ – Gesamtscore (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0340)												
≤ 1	35	3,97 (1,21)	33	5,08 (1,24)	0,99 (0,17)	33	4,11 (1,01)	26	5,19 (1,05)	1,01 (0,18)	-0,02 [-0,50; 0,45]; 0,9216	-0,026 [-0,541; 0,490]
> 1	39	3,85 (1,14)	33	5,41 (1,19)	1,34 (0,19)	42	3,63 (1,05)	30	4,58 (1,31)	0,66 (0,19)	0,68 [0,16; 1,20]; 0,0112	0,631 [0,145; 1,116]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
Veränderung des AQLQ – Symptome (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0043)												
≤ 1	35	3,94 (1,17)	33	5,18 (1,10)	1,15 (0,16)	33	4,04 (0,98)	26	5,41 (0,93)	1,27 (0,17)	-0,12 [-0,58; 0,35]; 0,6196	-0,130 [-0,647; 0,387]
> 1	39	3,78 (1,09)	33	5,57 (1,22)	1,61 (0,21)	42	3,68 (1,06)	30	4,51 (1,41)	0,68 (0,21)	0,93 [0,36; 1,50]; 0,0016	0,788 [0,304; 1,273]
Alter bei Asthmaerkrankung												
Veränderung des FEV1 – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0473)												
< 18 Jahre	23	1,71 (0,55)	18	2,11 (0,67)	0,31 (0,08)	29	1,80 (0,60)	20	1,95 (0,78)	-0,02 (0,07)	0,33 [0,13; 0,53]; 0,0016	0,989 [0,382; 1,596]
18-40 Jahre	28	1,84 (0,57)	26	2,11 (0,72)	0,24 (0,08)	27	1,73 (0,47)	20	1,93 (0,58)	0,21 (0,08)	0,03 [-0,18; 0,24]; 0,7841	0,078 [-0,487; 0,643]
> 40 Jahre	24	1,61 (0,47)	24	1,89 (0,57)	0,26 (0,06)	21	1,54 (0,32)	21	1,42 (0,18)	-0,11 (0,07)	0,37 [0,19; 0,55]; 0,0001	1,318 [0,668; 1,969]
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen. KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-102: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der DRI12544-Studie: Raten Endpunkte

Studie	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert
	Dupilumab 200 mg			Placebo			Behandlungseffekt
DRI12544							
ICShigh-Population							
Geschlecht							
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert =0,0470)							
Männlich	32	10	0,535 [0,208; 1,375]	23	11	1,138 [0,496; 2,611]	0,471 [0,137; 1,619], 0,2318
Weiblich	41	4	0,188 [0,060; 0,589]	54	42	1,838 [1,086; 3,112]	0,102 [0,029; 0,358], 0,0004
Jährliche Rate der LOAC-Ereignisse – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert =0,0249)							
Männlich	32	12	0,696 [0,329; 1,471]	23	13	1,205 [0,611; 2,375]	0,578 [0,219; 1,521], 0,2666
Weiblich	43	5	0,236 [0,087; 0,643]	54	49	2,084 [1,322; 3,286]	0,113 [0,038; 0,338], <0,0001
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen.							
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten							

Tabelle 4-103: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der DRI12544-Studie: Binäre Endpunkte

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
DRI12544					
ICShigh-Population					
Region I					
UE (Heterogenitäts-p-Wert =0,0001)					
Asien	6	5 (83,3)	10	6 (60,0)	3,33 [0,28; 40,29]; 0,3437 1,39 [0,75; 2,58]; 0,2989 23,33 [-20,70; 67,37]; 0,2897
Lateinamerika	21	20 (95,2)	23	19 (82,6)	4,21 [0,43; 41,14]; 0,2164 1,15 [0,93; 1,42]; 0,1853 12,63[-5,56; 30,82]; 0,1714
Osteuropa	19	14 (73,7)	17	12 (70,6)	1,17 [0,27; 5,02]; 0,8360 1,04 [0,69; 1,57]; 0,8366 3,10 [-26,68; 32,87]; 0,8367
Westliche Länder	27	23 (85,2)	27	21 (77,8)	1,64 [0,41; 6,64]; 0,4861 1,10 [0,85; 1,41]; 0,4856 7,41 [-13,40; 28,22]; 0,4827
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – QUEST: ICShigh-Population

Tabelle 4-104: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die koprimären Endpunkte in der ICShigh-Population der QUEST-Studie

Subgruppen	Koprimäre Endpunkte			
	Jährliche Rate schwerer Exazerbationen		Veränderung des FEV1	
	24 Wochen	52 Wochen	24 Wochen	52 Wochen
EOS I	0,1740	0,0172	0,1866	0,1977
EOS II	0,1420	0,0718	0,1586	0,0559
Alter I	0,5511	0,2501	0,5597	0,1070
Alter III	0,9760	0,8096	0,5318	0,4233
Geschlecht	0,6566	0,5807	0,1846	0,0026
Region	0,7388	0,4500	0,4997	0,4177
Gebiet	0,1994	0,3979	0,9593	0,9004
Rasse	0,9466	0,2369	0,6425	0,2369
Ethnie	0,1433	0,1397	0,0880	0,8268
Begleittherapie I	0,4255	0,6465	0,9378	0,4473
Begleittherapie II	0,0964	0,3888	0,9069	0,7595
FEV1	0,6306	0,4001	0,6522	0,2634
ACQ-5	0,0083	0,0382	0,3103	0,6054
Asthmaexazerbationen	0,0060	0,0009	0,6079	0,9014
Gewicht I	0,6042	0,5927	0,0655	0,2742
Gewicht II	0,6915	0,3863	0,2533	0,1992
BMI I	0,6767	0,4874	0,9879	0,8880
Raucher	0,4188	0,9619	0,6014	0,7734

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Atopische Erkrankung	0,0849	0,8267	0,8429	0,4480
Alter bei Asthmaerkrankung	0,2799	0,0223	0,4622	0,4594
% FEV1	0,3805	0,8240	0,2442	0,0203
Periostin	0,1114	0,0270	0,1601	<i>0,0949</i>
FeNO	0,0033	0,0003	0,0004	<0,0001
fett: Heterogenitätstest mit einem p-Wert unter 0,05. <i>kursiv:</i> Heterogenitätstest mit einem p-Wert unter 0,1.				

Tabelle 4-105: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die Endpunkte zur Morbidität und Sicherheit in der ICShigh-Population der QUEST-Studie

	EOS I	Alter I	Alter III	Geschlecht	Region	% FEV1	Asthma- exazerbatio- nen	FeNO
Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation – 24 Wochen	0,3201	0,8675	0,5617	0,9404	0,9781	0,3475	0,0160	0,0008
Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation – 52 Wochen	0,1234	0,6225	0,7993	0,5893	0,5630	0,3518	<i>0,0783</i>	0,0157
Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert – 24 Wochen	0,9699	0,9448	0,9994	0,6829	0,7610	0,7250	0,4523	0,6690
Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert – 52 Wochen	0,4578	0,8469	0,9996	0,7221	0,7876	0,8906	0,4661	0,4678
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern – 24 Wochen	0,5540	0,8994	0,8588	0,6981	0,8006	0,8599	0,9555	0,6954

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EOS I	Alter I	Alter III	Geschlecht	Region	% FEV1	Asthma- exazerbatio- nen	FeNO
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern – 52 Wochen	0,4889	0,8433	0,9997	0,5311	0,5547	0,8991	0,9928	0,2772
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation – 24 Wochen	0,4145	0,4898	0,9763	0,6556	0,9559	0,4151	0,0084	0,0002
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation – 52 Wochen	0,1057	0,0975	0,8451	0,8667	0,5721	0,3558	0,0080	0,0009
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert – 24 Wochen	0,9873	0,9643	0,9997	0,9112	0,6466	0,8508	0,6125	0,7546
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert – 52 Wochen	0,4931	0,8922	0,9999	0,5374	0,5135	0,9037	0,7000	0,5623
Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC-Ereignis – 24 Wochen	0,1298	0,9642	0,8060	0,1105	0,8021	0,3568	0,4801	0,0315
Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC-Ereignis – 52 Wochen	0,2247	0,3884	0,7864	0,3376	0,2262	0,9620	0,9828	0,0081
Jährliche Rate der LOAC-Ereignisse – 24 Wochen	0,2087	0,7960	0,1323	0,5308	0,6012	0,2608	0,1149	0,0423
Jährliche Rate der LOAC-Ereignisse – 52 Wochen	0,0916	0,9601	0,2964	0,8810	0,4569	0,7999	0,0545	0,0457
Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis – 24 Wochen	0,1709	0,7230	0,5825	0,3067	0,8570	0,2757	0,3099	0,0457
Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis – 52 Wochen	0,0988	0,4142	0,9957	0,4537	0,3690	0,6490	0,2972	0,0087
Veränderung der Notfallmedikation – 24 Wochen	0,7587	0,7056	0,4585	0,8585	0,1658	0,6040	0,0062	0,0365

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EOS I	Alter I	Alter III	Geschlecht	Region	% FEV1	Asthma- exazerbatio- nen	FeNO
Veränderung der Notfallmedikation – 52 Wochen	0,4132	0,8073	0,7477	0,9013	0,1576	0,3250	0,0047	0,0183
Veränderung des nächtlichen Erwachens – 24 Wochen	0,2520	0,9922	0,9048	0,0573	0,3206	0,1262	0,0258	0,3944
Veränderung des nächtlichen Erwachens – 52 Wochen	0,6492	0,3279	0,9341	0,8810	0,3401	0,5364	0,3493	0,1424
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores – 24 Wochen	0,1869	0,6402	0,3637	0,0959	0,4649	0,1964	0,1192	0,0734
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores – 52 Wochen	0,2933	0,5051	0,4655	0,4938	0,5588	0,6020	0,0949	0,0169
Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores – 24 Wochen	0,4807	0,7430	0,4871	0,2059	0,2386	0,4197	0,1195	0,0274
Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores – 52 Wochen	0,4197	0,7285	0,9514	0,3763	0,6936	0,9121	0,2162	0,0074
Anteil der Patienten mit Veränderung um $\geq 0,35$ im morgendlichen Asthmasymptomscore – 24 Wochen	0,4650	0,5948	0,5236	0,2793	0,0543	0,1717	0,0206	0,5326
Anteil der Patienten mit Veränderung um $\geq 0,35$ im morgendlichen Asthmasymptomscore – 52 Wochen	0,1942	0,6709	0,4853	0,9501	0,2617	0,8753	0,0033	0,0520
Anteil der Patienten mit Veränderung um $\geq 0,35$ im abendlichen Asthmasymptomscore – 24 Wochen	0,5660	0,2375	0,4720	0,1526	0,5647	0,4657	0,8568	0,3916
Anteil der Patienten mit Veränderung um $\geq 0,35$ im abendlichen Asthmasymptomscore – 52 Wochen	0,8786	0,8386	0,6915	0,2339	0,5606	0,5287	0,6930	0,1434
Veränderung des EQ-5D VAS – 24 Wochen	0,2479	0,2451	0,6444	0,6490	0,4524	0,5645	0,0318	0,3762

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EOS I	Alter I	Alter III	Geschlecht	Region	% FEV1	Asthma- exazerbatio- nen	FeNO
Veränderung des EQ-5D VAS – 52 Wochen	0,7610	0,4615	0,3219	0,9250	0,7282	0,9195	0,1252	0,3169
Veränderung des ACQ-5 – 24 Wochen	0,5372	0,1888	0,9250	0,7026	0,9861	0,7452	0,1160	0,1984
Veränderung des ACQ-5 – 52 Wochen	0,1873	0,2653	0,6392	0,9531	0,8906	0,8343	0,3400	0,1045
Anteil der Patienten mit einer Zunahme um $\geq 0,5$ im ACQ-5 – 24 Wochen	0,3551	0,6324	0,9984	0,6016	0,5582	0,5312	0,0247	0,4673
Anteil der Patienten mit einer Zunahme um $\geq 0,5$ im ACQ-5 – 52 Wochen	0,8066	0,6805	0,6213	0,7715	0,3618	0,5576	0,6213	0,6388
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) – 24 Wochen	0,2946	0,2564	0,9766	0,5487	0,9375	0,8128	0,4914	0,4652
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) – 52 Wochen	0,1855	0,1109	0,6529	0,7908	0,4992	0,7831	0,0260	0,3068
Veränderung des AQLQ Gesamtscore – 24 Wochen	0,6935	0,5967	0,6974	0,9473	0,9857	0,6312	0,0488	0,4066
Veränderung des AQLQ Gesamtscore – 52 Wochen	0,3443	0,6992	0,9800	0,6511	0,8615	0,2812	0,9728	0,0615
Veränderung des AQLQ Symptome – 24 Wochen	0,6762	0,5745	0,7171	0,7860	0,9893	0,9577	0,0283	0,3942
Veränderung des AQLQ Symptome – 52 Wochen	0,1516	0,5718	0,9936	0,9874	0,9052	0,2923	0,9790	0,1188
Veränderung des AQLQ Einschränkung der Aktivität – 24 Wochen	0,4806	0,8089	0,7795	0,5239	0,6920	0,5489	0,1063	0,5108
Veränderung des AQLQ Einschränkung der Aktivität – 52 Wochen	0,7331	0,9585	0,9666	0,3742	0,3597	0,3479	0,8642	0,0360

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EOS I	Alter I	Alter III	Geschlecht	Region	% FEV1	Asthma- exazerbatio- nen	FeNO
Veränderung des AQLQ Emotionale Verfassung – 24 Wochen	0,9588	0,3895	0,5155	0,1711	0,9349	0,7157	0,0450	0,2096
Veränderung des AQLQ Emotionale Verfassung – 52 Wochen	0,2769	0,6106	0,9026	0,8608	0,6322	0,1765	0,7435	0,0349
Veränderung des AQLQ Umwelteinflüsse – 24 Wochen	0,8554	0,3870	0,2158	0,5287	0,7460	0,5476	0,3860	0,9757
Veränderung des AQLQ Umwelteinflüsse – 52 Wochen	0,7029	0,7542	0,8618	0,1963	0,7523	0,4011	0,5867	0,5168
Anteil der Patienten mit einer Zunahme um $\geq 0,5$ im AQLQ – 24 Wochen	0,6376	0,8523	0,5617	0,7051	0,1746	0,6321	0,0862	0,2730
Anteil der Patienten mit einer Zunahme um $\geq 0,5$ im AQLQ – 52 Wochen	0,1529	0,9435	0,9889	0,5234	0,6902	0,5528	0,6718	0,1125
Anteil der Patienten mit UE	0,2179	0,6725	0,2426	0,1041	<0,0001	0,2733	0,5847	0,9285
Anteil der Patienten mit SUE	0,6002	0,6594	0,9998	0,6798	0,7669	0,6489	0,9669	0,6848
Studienabbrüche aufgrund von UE	0,2740	0,9926	0,9992	0,6385	0,9946	0,8066	0,5755	0,9938
<p>fett: Heterogenitätstest mit einem p-Wert unter 0,05. <i>kursiv:</i> Heterogenitätstest mit einem p-Wert unter 0,1. FEV1: Einsekundenkapazität; ACQ-5: Asthma Control Questionnaire 5-question Version; AQLQ: Asthma-Lebensqualitätsfragebogen; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p>								

4.3.1.3.2.2.1 Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse – QUEST

Zusammenfassende Beschreibung der Subgruppenanalysen der QUEST-Studie

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen gleichgerichtete Effektschätzer auf, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind.

- Geschlecht bei der Veränderung des FEV1 (52 Wochen)

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf, oder zeigen bei gleichgerichteten Effektschätzern ein unterschiedliches Signifikanzniveau. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert.

- EOS I bei der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen (52 Wochen)
- FeNO bei der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen (24 und 52 Wochen)
- FeNO bei der jährlichen Rate der LOAC-Ereignisse (24 und 52 Wochen)
- FeNO bei der Veränderung der Notfallmedikation (24 und 52 Wochen)
- FeNO bei der Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscore (52 Wochen)
- FeNO bei der Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscore (24 und 52 Wochen)
- FeNO bei der Veränderung des AQLQ – Einschränkung der Aktivität (52 Wochen)
- FeNO bei der Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung (52 Wochen)
- FeNO bei dem Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation (24 und 52 Wochen)
- FeNO bei dem Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC-Ereignis (24 und 52 Wochen)
- FeNO bei der Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation (24 und 52 Wochen)
- FeNO bei der Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis (24 und 52 Wochen)
- ACQ-5 bei der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen (24 und 52 Wochen)
- Asthmaexazerbationen bei der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen (24 und 52 Wochen)
- Asthmaexazerbationen bei der Veränderung der Notfallmedikation (24 und 52 Wochen)
- Asthmaexazerbationen bei der Veränderung des nächtlichen Erwachens (24 Wochen)
- Asthmaexazerbationen bei der Veränderung des EQ-5D VAS (24 Wochen)
- Asthmaexazerbationen bei der Veränderung des AQLQ – Gesamtscore (24 Wochen)
- Asthmaexazerbationen bei der Veränderung des AQLQ – Symptome (24 Wochen)
- Asthmaexazerbationen bei der Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung (24 Wochen)
- Asthmaexazerbationen bei dem Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation
- Asthmaexazerbationen bei der Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation (24 und 52 Wochen)

- Region bei den unerwünschten Ereignissen
- Alter bei Asthmaerkrankung bei der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen (52 Wochen)
- Periostin bei der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen (52 Wochen)

Das Anwendungsgebiet von Dupilumab umfasst Patienten mit Asthma mit Typ-2-Inflammation, charakterisiert durch erhöhte Eosinophile und/oder FeNO. Diese Charakterisierung des Anwendungsgebietes spiegelt sich auch in den Subgruppenanalysen der ICS_{high}-Population der QUEST wieder. So wird deutlich, dass besonders Patienten mit einem Eosinophilenwert ≥ 150 Zellen/ μ l Blut und FeNO-Wert ≥ 25 ppb von einer Behandlung mit Dupilumab profitieren.

Bei Patienten mit einem Eosinophilenwert von ≥ 150 Zellen/ μ l Blut ergibt sich zum Analysezeitpunkt 52 Wochen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Behandlung im Vergleich zur Kontrolle. Patienten mit einem hohen Eosinophilenwert profitieren demnach besonders von der Behandlung mit Dupilumab. Auch bei der Subgruppe der Patienten mit einem erhöhten FeNO-Wert ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt im Vergleich zur Kontrolle in den Endpunktkategorien schwere Exazerbationen, LOAC-Ereignisse, Veränderung der Notfallmedikation, Veränderung des Asthmasymptomscores und AQLQ. Da der beobachtete qualitative Unterschied zwischen den Subgruppen bereits im Anwendungsgebiet berücksichtigt ist und die Ausprägung der Effekte analog zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation sind, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Bei Patienten mit einem ACQ-5-Wert von > 2 zu Studienbeginn ergeben sich Vorteile in der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen. Da der beobachtete qualitative Unterschied zwischen den Subgruppen bei keinem anderen Endpunkt sichtbar ist, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Bei der Subgruppe der Patienten mit mehr als einer Asthmaexazerbation im Vorjahr ergeben sich, übereinstimmend mit der Gesamtpopulation, unter der Dupilumab-Behandlung Vorteile in den Endpunkten zu schweren Exazerbationen (jährliche Rate, Zeit bis, und Anteile). Aus medizinischer und biostatistischer Sicht ist dieses Ergebnis nachvollziehbar, da bei Patienten mit einer hohen Anzahl an Exazerbationen im Vorjahr eine Reduktion dieses Ereignisses schneller detektiert werden kann. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Außerdem werden Vorteile der Patienten mit mehr als einer Asthmaexazerbation bei den stetigen Endpunkten zur Notfallmedikation, dem nächtlichen Erwachen, der EQ-5D VAS, und dem AQLQ (Gesamtscore sowie Domänen Symptome und Emotionale Verfassung) detektiert. Die Interpretation der klinischen Relevanz anhand des Hedges' g führt jedoch nicht zu abweichenden Ergebnissen im Vergleich zur Gesamtpopulation. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

In der Subgruppe Region mit den Ausprägungen Asien, Lateinamerika, Osteuropa und Westliche Länder, liegen knapp entgegengesetzte Effektschätzer vor. In allen Subgruppen ist

das Ergebnis analog zur Gesamtpopulation nicht signifikant, sodass die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation erfolgt.

Die Ergebnisse zu der jährlichen Rate der schweren Exazerbationen von Patienten, die zum Zeitpunkt der Asthmaerkrankung zwischen 18 und 40 Jahren bzw. > 40 Jahre waren, zeigen, übereinstimmend mit der Gesamtpopulation, einen Behandlungseffekt zugunsten von Dupilumab. Bei Patienten, deren Alter bei Asthmaerkrankung < 18 Jahren lag, kann bei der jährlichen Rate der schweren Exazerbationen kein Behandlungsunterschied beobachtet werden. Diese Abweichung von der Gesamtpopulation ist bei keinem anderen Endpunkt sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Vor allem Patienten mit einem hohen Periostin-Wert zu Studienbeginn (definiert als ein Periostin-Wert oberhalb des Medians der Population ($\geq 67,2$ ng/mL)) zeigen, übereinstimmend mit der Gesamtpopulation, einen Vorteil in der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen. Dieser Effekt ist bei keinem anderen Endpunkt sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-106: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der QUEST-Studie: Stetige Endpunkte

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung g MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
QUEST												
ICShigh-Population												
Geschlecht												
Veränderung des FEV1 – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0026)												
Männlich	118	2,00 (0,61)	108	2,43 (0,85)	0,47 (0,05)	62	2,06 (0,62)	58	2,18 (0,67)	0,12 (0,06)	0,35 [0,20; 0,50]; <0,0001	0,728 [0,412; 1,043]
Weiblich	199	1,50 (0,44)	174	1,74 (0,56)	0,26 (0,03)	110	1,56 (0,41)	103	1,66 (0,52)	0,16 (0,04)	0,10 [0,02; 0,18]; 0,0195	0,282 [0,046; 0,519]
Asthmaexazerbationen												
Veränderung der Notfallmedikation – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0062)												
≤ 1	144	3,60 (4,20)	132	2,77 (4,18)	-0,78 (0,23)	73	3,44 (3,73)	67	2,20 (2,79)	-1,01 (0,31)	0,23 [-0,51; 0,98]; 0,5386	0,090 [-0,197; 0,376]
> 1	173	4,66 (5,29)	165	2,51 (3,93)	-1,85 (0,22)	99	3,67 (4,20)	93	3,01 (4,23)	-0,67 (0,29)	-1,17 [-1,88; -0,47]; 0,0011	-0,419 [-0,670; -0,169]
Veränderung der Notfallmedikation – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0047)												
≤ 1	144	3,60 (4,20)	121	2,69 (4,26)	-0,87 (0,25)	73	3,44 (3,73)	67	2,24 (2,96)	-1,22 (0,33)	0,35 [-0,45; 1,15]; 0,3878	0,126 [-0,161; 0,414]
> 1	173	4,66 (5,29)	149	2,31 (3,64)	-2,02 (0,23)	99	3,67 (4,20)	89	2,91 (4,23)	-0,77 (0,30)	-1,25 [-2,00; -0,51]; 0,0010	-0,428 [-0,682; -0,174]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung g MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
Veränderung des nächtlichen Erwachens – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0258)												
≤ 1	144	0,53 (0,93)	133	0,25 (0,62)	-0,29 (0,04)	73	0,57 (0,96)	71	0,28 (0,51)	-0,26 (0,06)	0,04 [-0,17; 0,10]; 0,6126	-0,074 [-0,360; 0,213]
> 1	173	0,78 (1,18)	169	0,23 (0,55)	-0,46 (0,05)	99	0,54 (0,73)	94	0,41 (0,90)	-0,19 (0,06)	-0,27 [-0,41; -0,13]; 0,0002	-0,474 [-0,725; -0,223]
Veränderung des EQ-5D-VAS – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0318)												
≤ 1	129	65,90 (16,99)	133	73,75 (16,65)	8,24 (1,53)	68	66,74 (16,33)	72	75,40 (15,20)	10,01 (2,03)	-1,77 [-6,63; 3,09]; 0,4739	-0,109 [-0,408; 0,190]
> 1	167	60,96 (18,15)	166	76,46 (16,08)	13,51 (1,31)	91	64,02 (15,07)	91	72,21 (16,01)	8,02 (1,77)	5,50 [1,29; 9,71]; 0,0105	0,344 [0,081; 0,608]
Veränderung des AQLQ Gesamtscore – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0488)												
≤ 1	130	4,42 (0,98)	133	5,32 (1,14)	0,90 (0,09)	70	4,43 (1,03)	72	5,31 (1,12)	0,98 (0,12)	-0,08 [-0,37; 0,21]; 0,5957	-0,080 [-0,375; 0,215]
> 1	170	4,00 (1,15)	167	5,45 (1,08)	1,41 (0,08)	92	3,94 (1,02)	91	5,07 (1,11)	1,08 (0,10)	0,33 [0,09; 0,58]; 0,0080	0,352 [0,092; 0,612]
Veränderung des AQLQ Symptome – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0283)												
≤ 1	130	4,30 (0,98)	133	5,28 (1,20)	1,02 (0,10)	70	4,35 (1,11)	72	5,27 (1,16)	1,05 (0,14)	-0,03 [-0,36; 0,30]; 0,8531	-0,028 [-0,323; 0,267]
> 1	170	3,94 (1,21)	167	5,57 (1,15)	1,62 (0,08)	92	3,89 (1,07)	91	5,06 (1,22)	1,14 (0,11)	0,47 [0,20; 0,74]; 0,0007	0,455 [0,194; 0,715]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung g MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
Veränderung des AQLQ Emotionale Verfassung – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0450)												
≤ 1	130	4,48 (1,35)	133	5,47 (1,31)	1,03 (0,11)	70	4,43 (1,40)	72	5,41 (1,35)	1,13 (0,14)	-0,10 [-0,44; 0,24]; 0,5716	-0,085 [-0,380; 0,210]
> 1	170	3,84 (1,58)	167	5,42 (1,35)	1,52 (0,10)	92	3,82 (1,41)	91	5,01 (1,44)	1,11 (0,13)	0,41 [0,09; 0,73]; 0,0111	0,337 [0,077; 0,598]
FeNO												
Veränderung der Notfallmedikation – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0365)												
< 25 ppb	169	3,65 (4,31)	158	2,85 (4,32)	-0,78 (0,20)	89	3,20 (3,28)	84	2,26 (2,78)	-0,79 (0,26)	0,00 [-0,61; 0,61]; 0,9960	0,001 [-0,261; 0,263]
≥ 25 - < 50 ppb	96	4,43 (4,77)	90	2,47 (4,07)	-1,88 (0,33)	49	4,27 (3,67)	47	3,29 (4,05)	-0,78 (0,46)	-1,10 [-2,21; -0,00]; 0,0499	-0,348 [-0,695; -0,000]
≥ 50 ppb	49	5,25 (6,05)	46	1,93 (2,59)	-2,65 (0,42)	29	3,73 (6,19)	25	2,96 (5,48)	-1,20 (0,55)	-1,45 [-2,79; -0,11]; 0,0347	-0,511 [-0,984; -0,037]
Veränderung der Notfallmedikation – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0183)												
< 25 ppb	169	3,65 (4,31)	141	2,88 (4,66)	-0,80 (0,22)	89	3,20 (3,28)	82	2,36 (2,82)	-0,72 (0,29)	-0,08 [-0,76; 0,61]; 0,8263	-0,030 [-0,294; 0,235]
≥ 25 - < 50 ppb	96	4,43 (4,77)	84	2,17 (2,90)	-2,13 (0,33)	49	4,27 (3,67)	46	2,69 (3,67)	-1,50 (0,45)	-0,63 [-1,73; 0,47]; 0,2583	-0,201 [-0,551; 0,148]
≥ 50 ppb	49	5,25 (6,05)	43	1,77 (2,96)	-2,70 (0,46)	29	3,73 (6,19)	25	3,28 (6,01)	-0,89 (0,61)	-1,81 [-3,31; -0,31]; 0,0187	-0,572 [-1,048; -0,097]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung g MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0169)												
< 25 ppb	169	1,12 (0,88)	147	0,76 (0,86)	-0,43 (0,06)	89	1,20 (0,82)	83	0,82 (0,88)	-0,34 (0,07)	-0,10 [-0,28; 0,08]; 0,2669	-0,149 [-0,412; 0,114]
≥ 25 - < 50 ppb	96	1,25 (0,89)	92	0,64 (0,88)	-0,65 (0,07)	49	1,26 (0,80)	49	0,92 (0,75)	-0,38 (0,10)	-0,27 [-0,51; -0,03]; 0,0288	-0,390 [-0,740; -0,041]
≥ 50 ppb	49	1,40 (0,90)	47	0,41 (0,64)	-0,93 (0,10)	29	1,14 (0,82)	26	0,93 (0,76)	-0,34 (0,13)	-0,59 [-0,90; -0,27]; 0,0003	-0,897 [-1,373; -0,420]
Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0274)												
< 25 ppb	169	1,24 (0,88)	158	0,86 (0,84)	-0,43 (0,05)	89	1,37 (0,84)	86	1,07 (0,84)	-0,29 (0,07)	-0,14 [-0,31; 0,03]; 0,1017	-0,218 [-0,480; 0,043]
≥ 25 - < 50 ppb	96	1,47 (0,87)	91	0,76 (0,85)	-0,69 (0,07)	49	1,39 (0,78)	49	1,13 (0,86)	-0,27 (0,10)	-0,41 [-0,65; -0,18]; 0,0007	-0,606 [-0,953; -0,258]
≥ 50 ppb	49	1,45 (0,87)	46	0,50 (0,68)	-0,89 (0,10)	29	1,18 (0,80)	25	1,04 (0,80)	-0,36 (0,13)	-0,54 [-0,85; -0,23]; 0,0008	-0,823 [-1,298; -0,347]
Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0074)												
< 25 ppb	169	1,24 (0,88)	143	0,89 (0,86)	-0,44 (0,06)	89	1,37 (0,84)	83	0,98 (0,87)	-0,37 (0,08)	-0,07 [-0,25; 0,11]; 0,4490	-0,102 [-0,366; 0,162]
≥ 25 - < 50 ppb	96	1,47 (0,87)	87	0,76 (0,93)	-0,71 (0,08)	49	1,39 (0,78)	46	1,05 (0,79)	-0,37 (0,11)	-0,34 [-0,60; -0,08]; 0,0103	-0,458 [-0,808; -0,109]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung g MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
≥ 50 ppb	49	1,45 (0,87)	45	0,46 (0,83)	-0,94 (0,10)	29	1,18 (0,80)	25	1,07 (0,83)	-0,34 (0,14)	-0,60 [-0,94; -0,27]; 0,0005	-0,863 [-1,342; -0,383]
Veränderung des AQLQ Einschränkung der Aktivität – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0360)												
< 25 ppb	157	4,21 (1,12)	155	5,33 (1,23)	1,09 (0,10)	84	4,17 (1,06)	84	5,35 (1,15)	1,20 (0,12)	-0,11 [-0,40, 0,18]; 0,4685	-0,101 [-0,373; 0,172]
≥ 25 - < 50 ppb	93	4,43 (1,05)	89	5,58 (1,10)	1,13 (0,11)	45	4,12 (1,09)	48	5,07 (1,16)	0,88 (0,16)	0,25 [-0,13; 0,63]; 0,1893	0,242 [-0,120; 0,605]
≥ 50 ppb	47	4,32 (1,27)	44	5,88 (0,95)	1,56 (0,16)	28	4,47 (1,13)	26	5,35 (1,12)	0,98 (0,20)	0,58 [0,09; 1,07]; 0,0208	0,580 [0,090; 1,071]
Veränderung des AQLQ Emotionale Verfassung – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0349)												
< 25 ppb	157	4,12 (1,45)	155	5,40 (1,42)	1,28 (0,12)	84	4,00 (1,44)	84	5,29 (1,27)	1,32 (0,15)	-0,04 [-0,39; 0,31]; 0,8096	-0,033 [-0,306; 0,239]
≥ 25 - < 50 ppb	93	4,27 (1,56)	89	5,74 (1,41)	1,46 (0,14)	45	4,18 (1,45)	48	5,26 (1,48)	1,15 (0,20)	0,32 [-0,15; 0,78]; 0,1830	0,245 [-0,116; 0,607]
≥ 50 ppb	47	3,72 (1,63)	44	5,86 (0,98)	2,05 (0,17)	28	4,11 (1,41)	26	5,05 (1,51)	1,20 (0,23)	0,85 [0,30; 1,39]; 0,0025	0,768 [0,275; 1,260]
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen.												
KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-107: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der QUEST-Studie: Raten Endpunkte

Studie	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert
Dupilumab 200 mg			Placebo			Behandlungseffekt	
QUEST							
ICShigh-Population							
EOS I							
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0172)							
< 150 Zellen/µl	93	51	0,499 [0,334; 0,744]	46	24	0,464 [0,273; 0,788]	1,074 [0,575; 2,007]; 0,8214
≥ 150 Zellen/µl	223	132	0,562 [0,443; 0,714]	126	175	1,232 [0,948; 1,600]	0,456 [0,327; 0,637]; <0,0001
ACQ-5							
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0083)							
≤ 2	56	17	0,528 [0,291; 0,958]	27	3	0,184 [0,055; 0,614]	2,870 [0,822; 10,020]; 0,0978
> 2	261	61	0,535 [0,395; 0,724]	144	82	1,231 [0,916; 1,654]	0,434 [0,292; 0,646]; <0,0001
Jährliche Rate schwere Exazerbationen – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0382)							
≤ 2	56	29	0,471 [0,288; 0,768]	28	11	0,339 [0,162; 0,708]	1,389 [0,600; 3,215]; 0,4405
> 2	261	154	0,601 [0,478; 0,755]	144	188	1,206 [0,943; 1,543]	0,498 [0,364; 0,682]; <0,0001
Asthmaexazerbationen							
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0060)							
≤ 1	144	38	0,594 [0,392; 0,899]	72	20	0,585 [0,338; 1,010]	1,015 [0,533; 1,934]; 0,9628
> 1	173	40	0,492 [0,343; 0,705]	99	65	1,420 [1,024; 1,969]	0,346 [0,218; 0,550]; <0,0001
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0009)							
≤ 1	144	80	0,591 [0,429; 0,815]	73	41	0,539 [0,350; 0,832]	1,096 [0,655; 1,834]; 0,7255
> 1	173	103	0,543 [0,414; 0,712]	99	158	1,451 [1,100; 1,916]	0,374 [0,260; 0,538]; <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert
	Dupilumab 200 mg			Placebo			Behandlungseffekt
Alter bei Asthmaerkrankung							
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0223)							
< 18	115	72	0,594 [0,412; 0,855]	59	35	0,565 [0,348; 0,917]	1,050 [0,625; 1,764]; 0,8529
18 - 40	110	60	0,537 [0,376; 0,767]	63	91	1,318 [0,899; 1,933]	0,408 [0,248; 0,669]; 0,0004
> 40	92	51	0,559 [0,385; 0,810]	50	73	1,240 [0,836; 1,838]	0,451 [0,264; 0,770]; 0,0037
Periostin							
Jährliche Rate schwere Exazerbationen – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0270)							
< Median (67,2 ng/mL)	156	106	0,579 [0,414; 0,812]	86	86	0,823 [0,569; 1,189]	0,704 [0,474; 1,047]; 0,0832
≥ Median (67,2 ng/mL)	158	76	0,425 [0,313; 0,578]	84	113	1,112 [0,800; 1,545]	0,383 [0,249; 0,589]; <0,0001
FeNO							
Jährliche Rate schwere Exazerbationen – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0033)							
< 25 ppb	169	51	0,733 [0,510; 1,053]	89	31	0,782 [0,505; 1,210]	0,937 [0,555; 1,584]; 0,8083
≥ 25 - < 50 ppb	96	20	0,384 [0,227; 0,651]	49	35	1,294 [0,796; 2,103]	0,297 [0,151; 0,585]; 0,0005
≥ 50 ppb	49	7	0,303 [0,138; 0,669]	28	19	1,435 [0,795; 2,589]	0,211 [0,082; 0,543]; 0,0014
Jährliche Rate schwere Exazerbationen – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0003)							
< 25 ppb	169	116	0,693 [0,523; 0,917]	89	78	0,771 [0,551; 1,080]	0,898 [0,604; 1,335]; 0,5941
≥ 25 - < 50 ppb	96	47	0,425 [0,284; 0,637]	49	72	1,243 [0,810; 1,907]	0,342 [0,193; 0,605]; 0,0003
≥ 50 ppb	49	17	0,296 [0,163; 0,539]	29	45	1,205 [0,670; 2,166]	0,246 [0,114; 0,527]; 0,0004

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert
	Dupilumab 200 mg			Placebo			Behandlungseffekt
Jährliche Rate der LOAC-Ereignisse – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0423)							
< 25 ppb	169	196	2,602 [2,070; 3,270]	89	114	2,907 [2,216; 3,814]	0,895 [0,646; 1,240]; 0,5037
≥ 25 - < 50 ppb	96	67	1,429 [1,027; 1,988]	49	68	2,713 [1,849; 3,982]	0,527 [0,323; 0,858]; 0,0103
≥ 50 ppb	49	39	1,920 [1,285; 2,868]	28	41	3,606 [2,251; 5,776]	0,532 [0,298; 0,952]; 0,0336
Jährliche Rate der LOAC-Ereignisse – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0457)							
< 25 ppb	169	394	2,480 [2,002; 3,071]	89	240	2,822 [2,193; 3,632]	0,879 [0,648; 1,191]; 0,4035
≥ 25 - < 50 ppb	96	150	1,516 [1,118; 2,057]	49	141	2,618 [1,795; 3,818]	0,579 [0,361; 0,930]; 0,0241
≥ 50 ppb	49	87	1,975 [1,335; 2,923]	28	91	3,547 [2,142; 5,874]	0,557 [0,309; 1,002]; 0,0509
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten							

Tabelle 4-108: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der QUEST-Studie: Binäre Endpunkte

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
QUEST					
ICShigh-Population					
Region I					
UE (Heterogenitäts-p-Wert < 0,0001)					
Asien	25	24 (96,0)	14	13 (92,9)	1,85 [0,11; 32,01]; 0,6736 1,03 [0,88; 1,22]; 0,6941 3,14 [-12,64; 18,92]; 0,6926
Lateinamerika	102	84 (82,4)	52	37 (71,2)	1,89 [0,86; 4,16]; 0,1122 1,16 [0,95; 1,41]; 0,1418 11,20 [-3,22; 25,62]; 0,1275
Osteuropa	75	57 (76,0)	34	30 (88,2)	0,42 [0,13; 1,36]; 0,1487 0,86 [0,72; 1,03]; 0,0979 -12,24 [-26,83; 2,36]; 0,1000
Westliche Länder	116	104 (89,7)	69	62 (89,9)	0,98 [0,37; 2,62]; 0,9655 1,00 [0,90; 1,10]; 0,9654 -0,20 [-9,26; 8,86]; 0,9654
Asthmaexazerbationen					
Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0160)					
≤ 1	144	30 (20,8)	73	13 (18,1)	1,19 [0,58; 2,46]; 0,6301 1,15 [0,64; 2,07]; 0,6323 2,78 [-8,34; 13,90]; 0,6237
> 1	173	33 (19,1)	99	39 (39,4)	0,36 [0,21; 0,63]; 0,0003 0,48 [0,33; 0,72]; 0,0003 -20,32 [-31,61; -9,03]; 0,0004
FeNO					
Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0008)					
< 25 ppb	169	42 (24,9)	89	23 (25,8)	0,95 [0,53; 1,71]; 0,8617 0,96 [0,62; 1,49]; 0,8614 -0,99 [-12,21; 10,22]; 0,8623
≥ 25 - < 50 ppb	96	16 (16,7)	49	20 (40,8)	0,29 [0,13; 0,63]; 0,0019 0,41 [0,23; 0,71]; 0,0017 -24,15 [-39,87; -8,43]; 0,0027
≥ 50 ppb	49	5 (10,2)	29	9 (32,1)	0,24 [0,07; 0,81]; 0,0179 0,32 [0,12; 0,85]; 0,231 -21,94 [-41,34; -2,54]; 0,0269

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^c
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0157)					
< 25 ppb	169	68 (40,2)	89	38 (42,7)	0,90 [0,54; 1,52]; 0,7027 0,94 [0,70; 1,28]; 0,7009 -2,46 [-15,15; 10,23]; 0,7035
≥ 25 - < 50 ppb	96	28 (29,2)	49	28 (57,1)	0,31 [0,15; 0,63]; 0,0013 0,51 [0,34; 0,76]; 0,0008 -27,98 [-44,62; -11,33]; 0,0011
≥ 50 ppb	49	11 (22,4)	29	14 (48,3)	0,31 [0,12; 0,83]; 0,0205 0,47 [0,24; 0,88]; 0,0195 -25,83 [-47,60; -4,06]; 0,0203
Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC Ereignis – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0315)					
< 25 ppb	169	98 (58,0)	89	50 (56,2)	1,08 [0,64; 1,81]; 0,7798 1,03 [0,83; 1,29]; 0,7815 1,81 [-10,94; 14,55]; 0,7805
≥ 25 - < 50 ppb	96	39 (40,6)	49	29 (59,2)	0,47 [0,23; 0,95]; 0,0356 0,69 [0,49; 0,96]; 0,0279 -18,56 [-35,54; -1,58]; 0,0323
≥ 50 ppb	49	19 (38,8)	29	15 (53,6)	0,55 [0,21; 1,40]; 0,2106 0,72 [0,44; 1,18]; 0,1985 -14,80 [-37,92; 8,33]; 0,2084
Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC Ereignis – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0081)					
< 25 ppb	169	119 (70,4)	89	63 (70,8)	0,98 [0,56; 1,73]; 0,9503 0,99 [0,84; 1,17]; 0,9502 -0,37 [-12,09; 11,34]; 0,9502
≥ 25 - < 50 ppb	96	53 (55,2)	49	37 (75,5)	0,40 [0,19; 0,86]; 0,0189 0,73 [0,57; 0,93]; 0,0107 -20,30 [-35,99; -4,62]; 0,0114
≥ 50 ppb	49	25 (51,0)	29	20 (71,4)	0,42 [0,15; 1,12]; 0,0840 0,71 [0,50; 1,02]; 0,0675 -20,41 [-42,38; 1,56]; 0,0684
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio; RRR: Reversed Risk Ratio					

Tabelle 4-109: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der QUEST-Studie: Zeit bis zum Ereignis-Analysen

	Dupilumab 200 mg			Placebo			Behandlungseffekt
Studie	N	n (%)	Median [95%-KI]	N	n (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert
QUEST							
ICShigh-Population							
Asthmaexazerbationen							
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0084)							
≤ 1	144	30 (20,8)	NB (NB; NB)	73	13 (18,1)	NB (NB; NB)	1,201 [0,625; 2,306]; 0,5828
> 1	173	33 (19,1)	NB (NB; NB)	99	39 (39,4)	NB (NB; NB)	0,421 [0,264; 0,671]; 0,0003
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0080)							
≤ 1	144	46 (31,9)	NB (NB; NB)	73	24 (33,3)	NB (NB; NB)	1,054 [0,643; 1,727]; 0,8359
> 1	173	56 (32,4)	NB (NB; NB)	99	53 (53,5)	239,0 (166,00; NB)	0,457 [0,314; 0,667]; <0,0001
FeNO							
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0002)							
< 25 ppb	169	42 (24,9)	NB (NB; NB)	89	23 (25,8)	NB (NB; NB)	1,014 [0,607; 1,696]; 0,9563
≥ 25 - < 50 ppb	96	16 (16,7)	NB (NB; NB)	49	20 (40,8)	NB (144,00; NB)	0,315 [0,163; 0,612]; 0,0006
≥ 50 ppb	49	5 (10,2)	NB (NB; NB)	29	9 (32,1)	NB (141,00; NB)	0,267 [0,089; 0,8]; 0,0183
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0009)							
< 25 ppb	169	63 (37,3)	NB (NB; NB)	89	34 (38,2)	NB (309,00; NB)	0,997 [0,654; 1,521]; 0,9895
≥ 25 - < 50 ppb	96	27 (28,1)	NB (NB; NB)	49	28 (57,1)	252,0 (144,00; NB)	0,359 [0,211; 0,613]; 0,0002
≥ 50 ppb	49	11 (22,4)	NB (NB; NB)	29	14 (50,0)	323,0 (131,00; NB)	0,351 [0,159; 0,777]; 0,0098

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Dupilumab 200 mg			Placebo			Behandlungseffekt
Studie	N	n (%)	Median [95%-KI]	N	n (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert
Zeit bis zum ersten LOAC Ereignis – 24 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0457)							
< 25 ppb	169	98 (58,0)	120,0 (83,00; 162,00)	89	50 (56,2)	113,0 (71,00; NB)	0,993 [0,703; 1,401]; 0,9660
≥ 25 - < 50 ppb	96	39 (40,6)	NB (159,00; NB)	49	29 (59,2)	102,0 (57,00; NB)	0,597 [0,368; 0,968]; 0,0364
≥ 50 ppb	49	19 (38,8)	NB (109,00; NB)	29	15 (53,6)	136,0 (16,00; NB)	0,6 [0,304; 1,184]; 0,1411
Zeit bis zum ersten LOAC Ereignis – 52 Wochen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0087)							
< 25 ppb	169	119 (70,4)	117,0 (82,00; 147,00)	89	63 (70,8)	110,0 (71,00; 178,00)	0,973 [0,714; 1,327]; 0,8627
≥ 25 - < 50 ppb	96	53 (55,2)	223,0 (159,00; NB)	49	37 (75,5)	102,0 (57,00; 197,00)	0,601 [0,394; 0,918]; 0,0185
≥ 50 ppb	49	25 (51,0)	310,0 (101,00; NB)	29	20 (71,4)	131,0 (16,00; 252,00)	0,554 [0,306; 1,002]; 0,0509
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NB: nicht berechenbar							

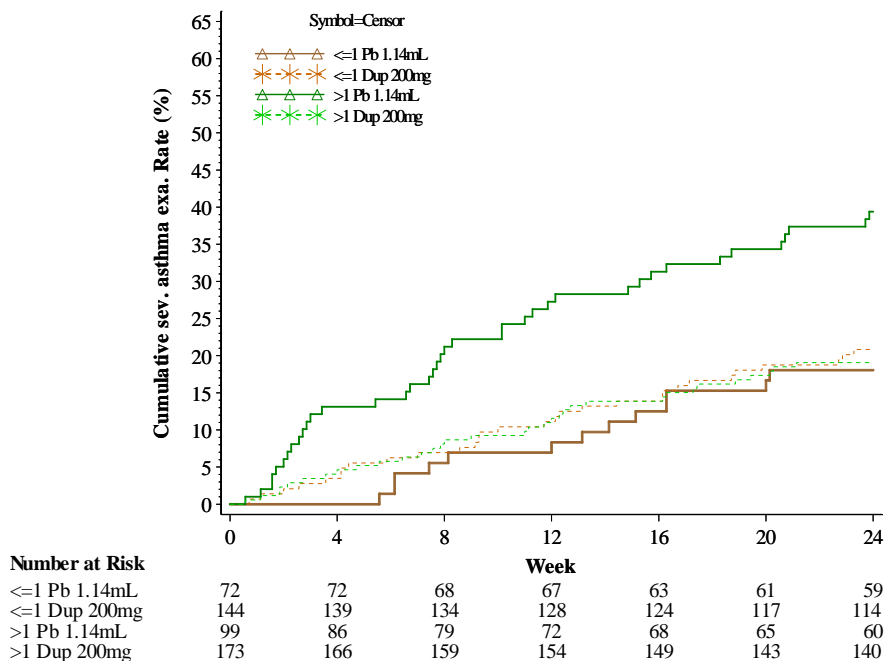


Abbildung 4-72: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1 Exazerbation vs. > 1 Exazerbation) – 24 Wochen

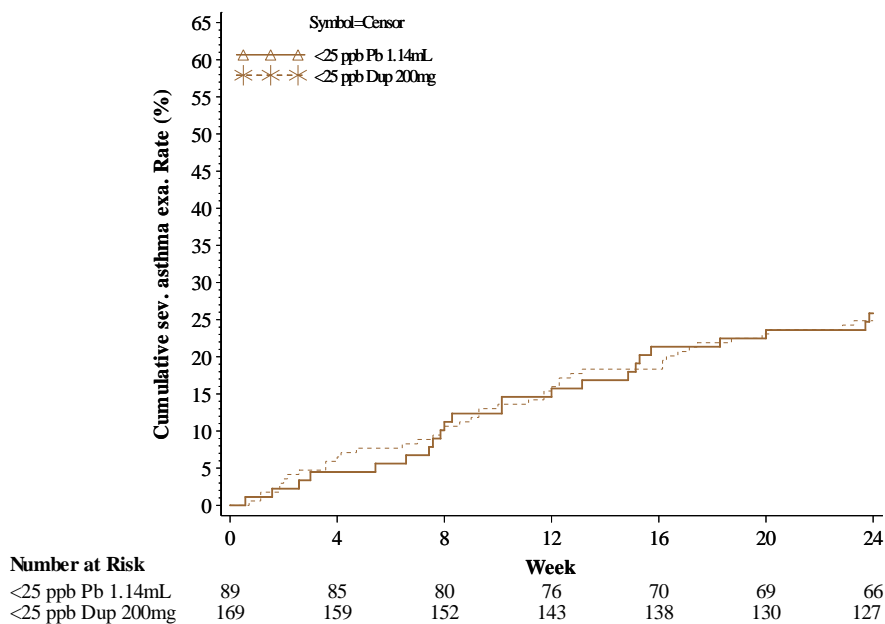


Abbildung 4-73: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (< 25 ppb) – 24 Wochen

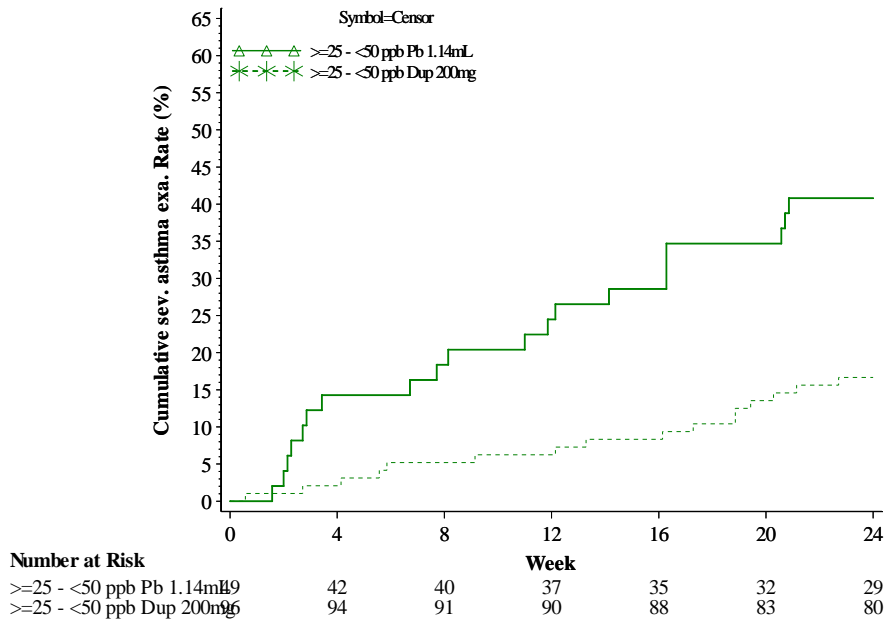


Abbildung 4-74: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 25 – 50 ppb) – 24 Wochen

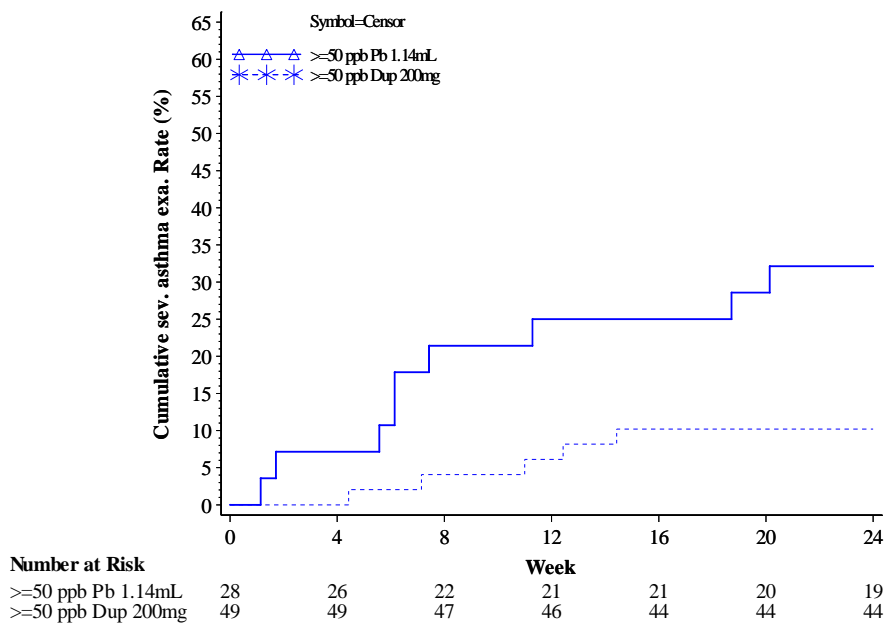


Abbildung 4-75: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 50 ppb) – 24 Wochen

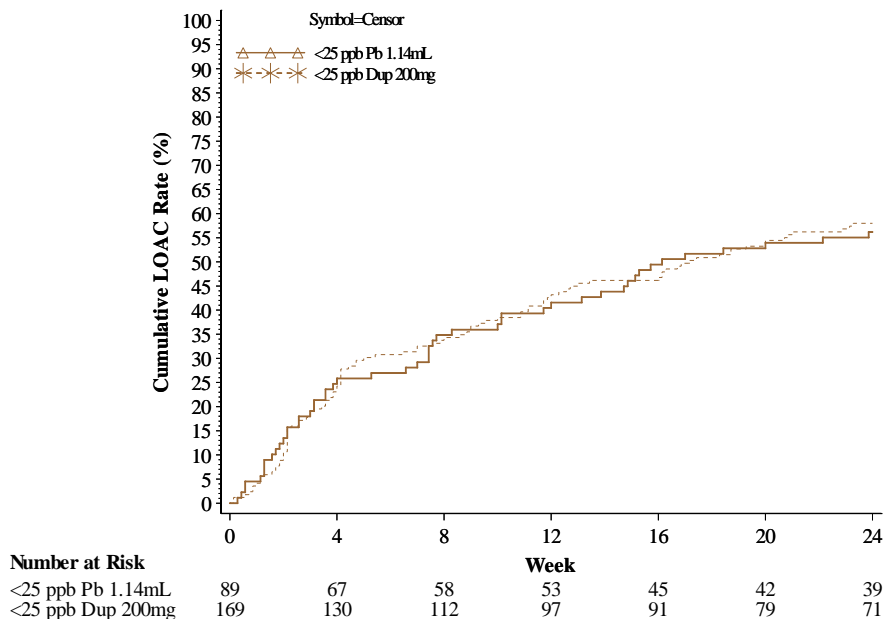


Abbildung 4-76: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (< 25 ppb) – 24 Wochen

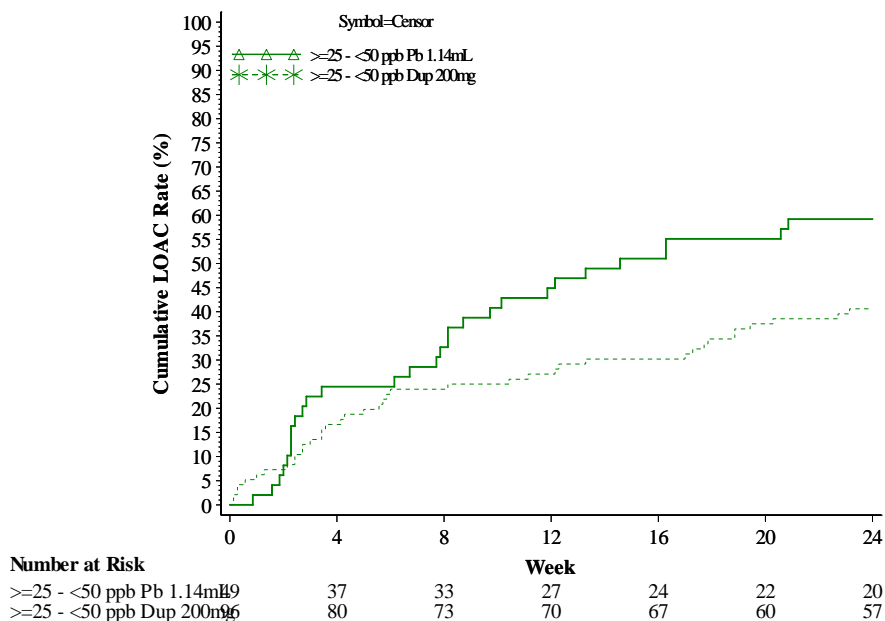


Abbildung 4-77: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 25 - 50 ppb) – 24 Wochen

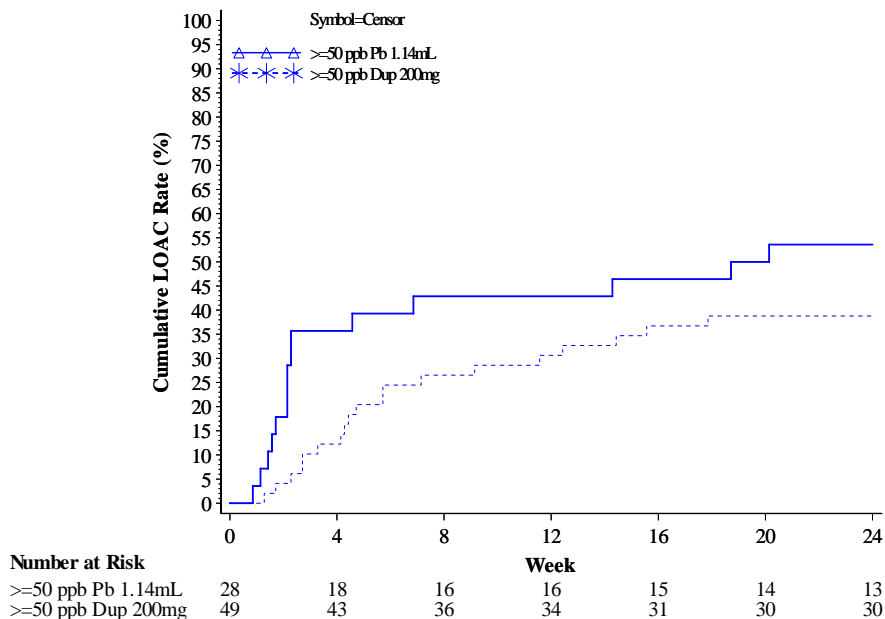


Abbildung 4-78: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 50 ppb) – 24 Wochen

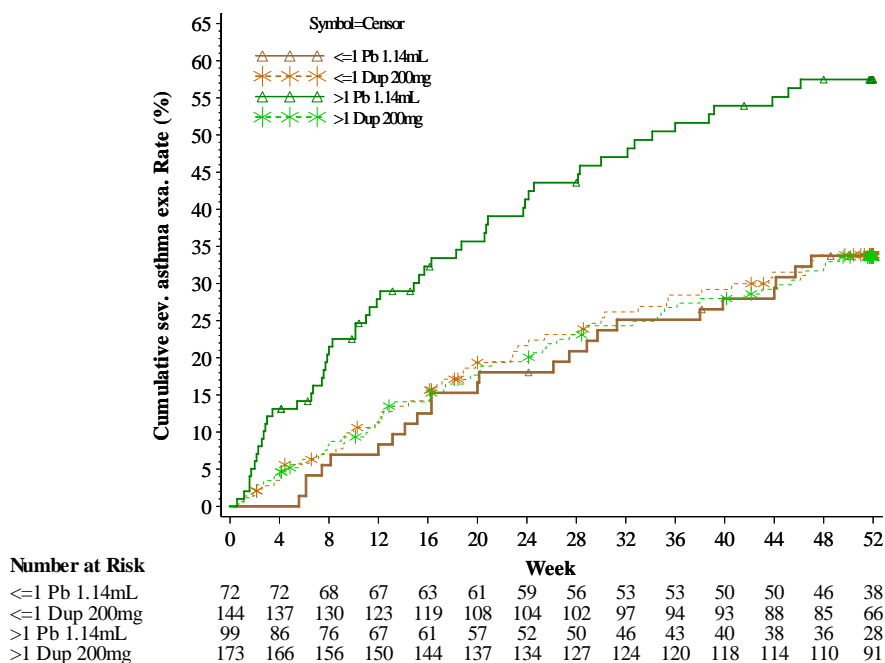


Abbildung 4-79: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1 Exazerbation vs. > 1 Exazerbation) – 52 Wochen

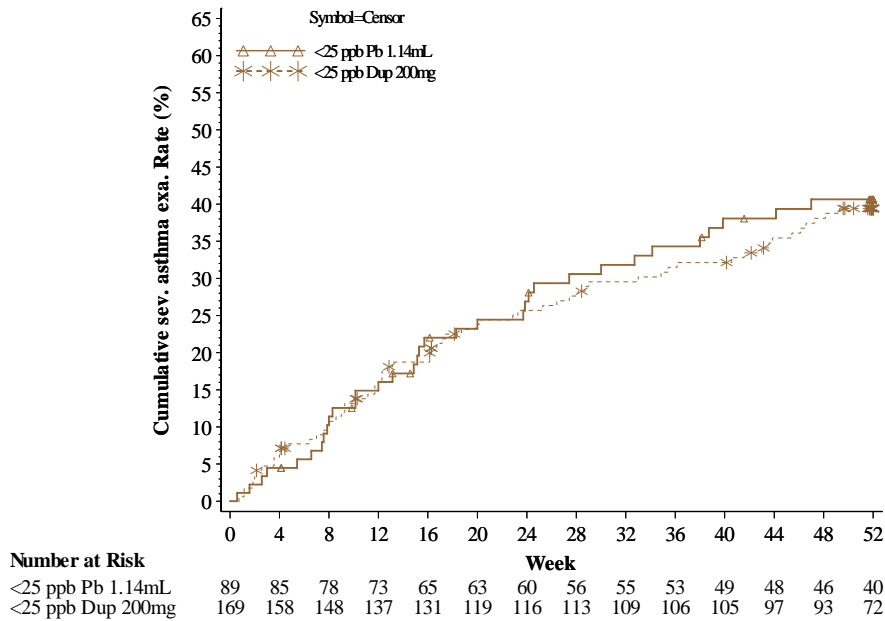


Abbildung 4-80: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (< 25 ppb) – 52 Wochen

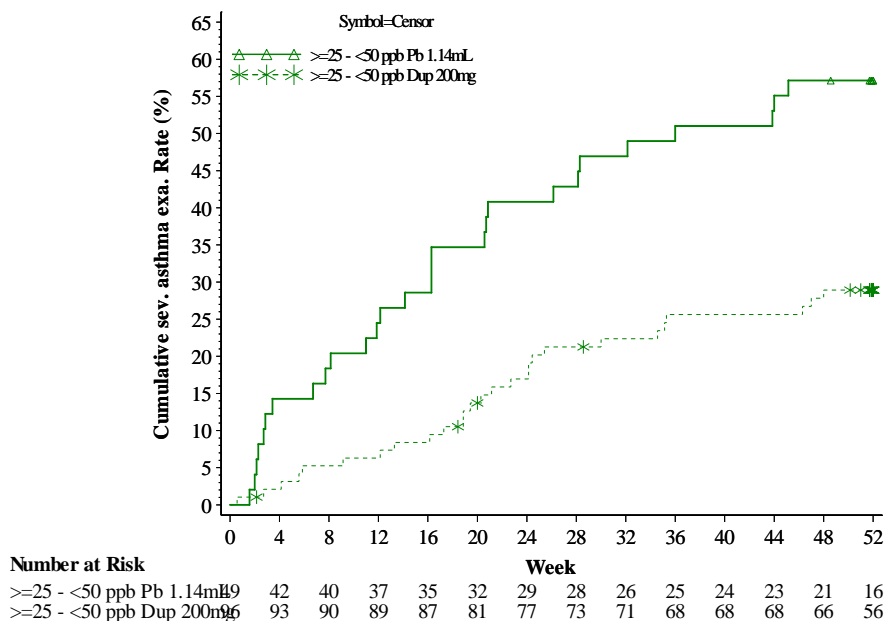


Abbildung 4-81: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 25 – 50 ppb) – 52 Wochen

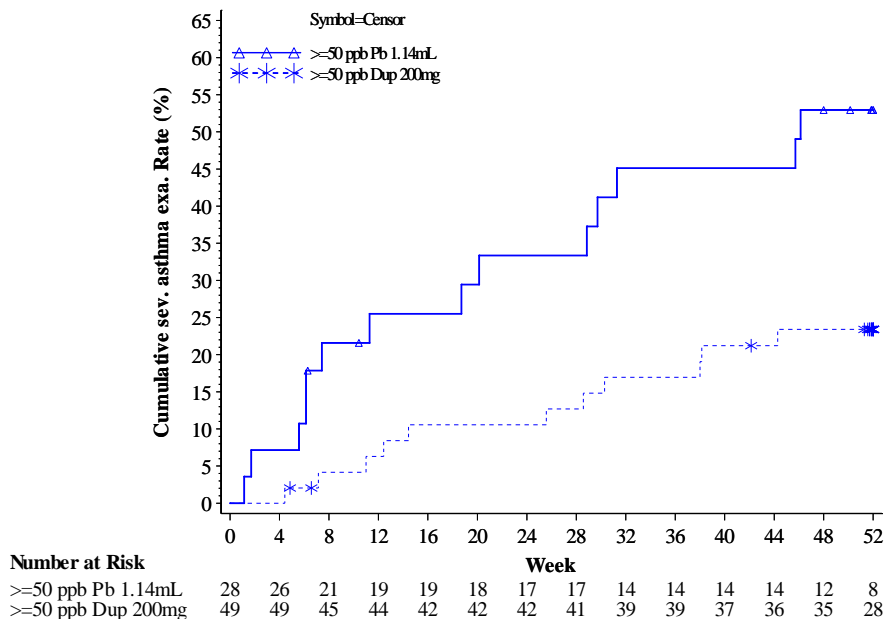


Abbildung 4-82: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 50 ppb) – 52 Wochen

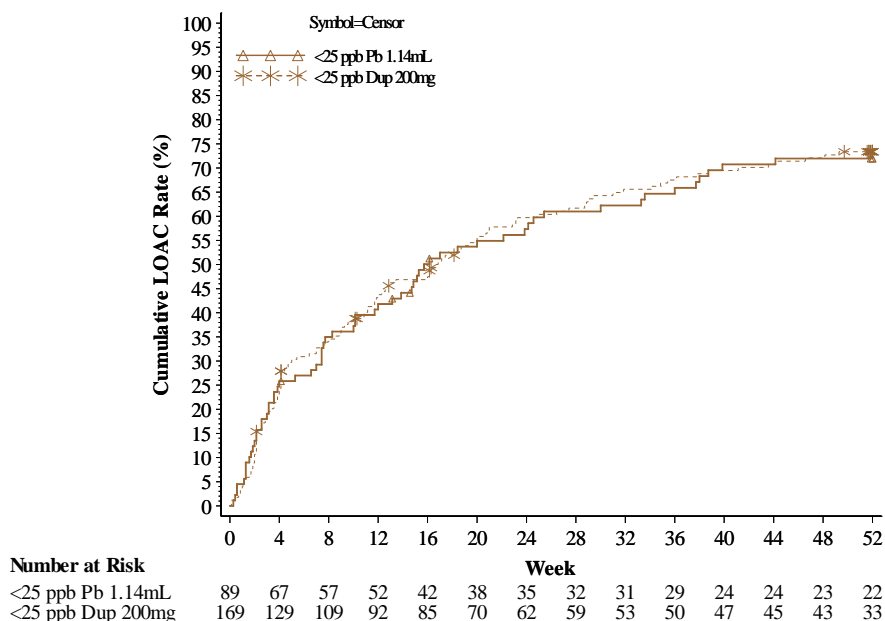


Abbildung 4-83: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (< 25 ppb) – 52 Wochen

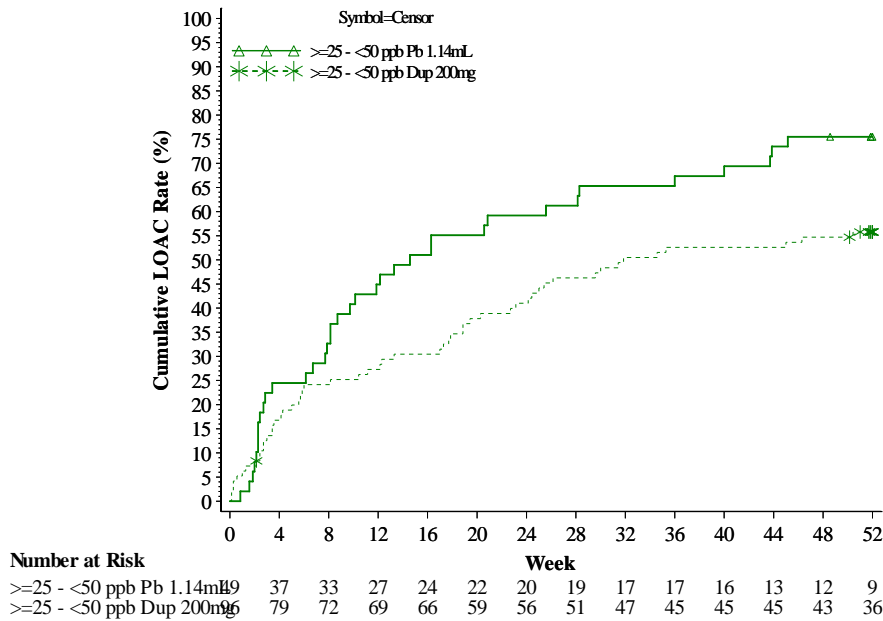


Abbildung 4-84: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO ($\ge 25 - 50\text{ ppb}$) – 52 Wochen

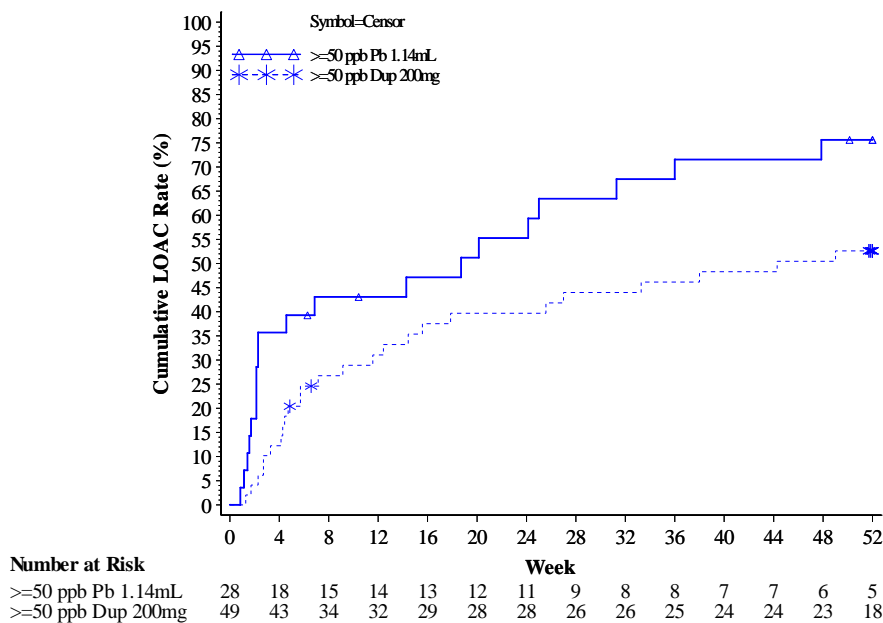


Abbildung 4-85: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO ($\ge 50\text{ ppb}$) – 52 Wochen

4.3.1.3.2.2 Ergebnisse der Subgruppe der Patienten von 12 bis 17 Jahren in der Studie QUEST

Zusammenfassende Beschreibung der Subgruppe der Jugendlichen in der QUEST-Studie

In die QUEST-Studie wurden insgesamt 55 Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren in den zulassungsrelevanten Dupilumab-Arm und den entsprechenden Kontrollarm eingeschlossen. Davon erhielten 12 der Jugendlichen eine hochdosierte ICS-Dosis und können so der ICS-high Population zugeordnet werden. Sechs der jugendlichen Patienten waren im Dupilumab-Arm und sechs der jugendlichen Patienten im Kontrollarm.

Aufgrund der geringen Anzahl der jugendlichen Patienten ist das Problem einer Auswertung der Endpunkte für dieses Patientenkollektiv die geringe statistische Power. Im Rahmen der Subgruppenanalysen konnte keine Interaktion bezüglich des Alters mit den Trennpunkten < 18 Jahre vs. \geq 18 Jahre festgestellt werden (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2.2; Tabelle 4-104 und Tabelle 4-105). Es kann also davon ausgegangen werden, dass das Alter keinen modifizierenden Faktor darstellt und die Ergebnisse der in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten ICS-high-Population demnach auch für die jugendliche Population angenommen werden können. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher anhand der Gesamtpopulation.

Ergänzend sind im Folgenden die Ergebnisse der Subgruppe der jugendlichen Patienten aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-110: Detailanalyse der Subgruppe der jugendlichen Patienten (Alter III) in der QUEST-Studie: Stetige Endpunkte

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
QUEST												
ICShigh-Population												
Jugendliche von 12 bis 17 Jahren (Alter III)												
Veränderung des FEV1												
24 Wochen	6	1,78 (0,36)	5	2,17 (0,27)	0,44 (0,24)	6	1,88 (0,42)	4	2,38 (0,18)	0,21 (0,20)	0,22 [-0,32; 0,77]; 0,4001	NB [NB; NB]
52 Wochen			5	2,40 (0,31)	0,61 (0,24)			5	2,42 (0,53)	0,40 (0,19)	0,21 [-0,31; 0,74]; 0,4040	NB [NB; NB]
Veränderung der Notfallmedikation												
24 Wochen	6	3,32 (4,08)	4	1,13 (1,88)	-2,16 (1,87)	6	4,28 (4,52)	5	1,91 (2,73)	-0,27 (1,78)	-1,89 [-6,84; 3,05]; 0,4469	NB [NB; NB]
52 Wochen			4	1,49 (1,59)	-1,78 (1,89)			4	0,52 (0,99)	-1,16 (1,79)	-0,63 [-5,65; 4,40]; 0,8038	NB [NB; NB]
Veränderung des nächtlichen Erwachens												
24 Wochen	6	0,40 (0,54)	5	0,02 (0,03)	-0,56 (0,25)	6	0,05 (0,08)	5	0,00 (0,00)	-0,38 (0,22)	-0,18 [-0,81; 0,44]; 0,5577	NB [NB; NB]
52 Wochen			5	0,07 (0,12)	-0,50 (0,25)			4	0,00 (0,00)	-0,34 (0,23)	-0,17 [-0,80; 0,46]; 0,5907	NB [NB; NB]
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores												
24 Wochen	6	0,97 (0,84)	5	0,26 (0,43)	-0,79 (0,23)	6	0,90 (0,29)	5	0,79 (0,44)	-0,02 (0,21)	-0,77 [-1,36; -0,18]; 0,0130	NB [NB; NB]
52 Wochen			5	0,34 (0,41)	-0,71 (0,23)			4	0,73 (0,49)	-0,03 (0,21)	-0,69 [-1,28; -0,09]; 0,0263	NB [NB; NB]
Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Dupilumab 200 mg												
Placebo												
Behandlungseffekt												
24 Wochen	6	1,13 (0,94)	4	0,25 (0,50)	-1,00 (0,21)	6	1,45 (0,57)	5	1,06 (0,66)	0,02 (0,20)	-1,02 [-1,57; -0,47]; 0,0007	NB [NB; NB]
52 Wochen			5	0,39 (0,52)	-0,77 (0,25)			5	0,85 (0,46)	-0,22 (0,25)	-0,55 [-1,25; 0,14]; 0,1128	NB [NB; NB]
Veränderung des EQ-5D VAS												
24 Wochen	6	63,83 (17,72)	5	77,40 (16,01)	16,48 (7,82)	6	70,67 (17,18)	5	82,80 (20,13)	18,09 (7,40)	-1,60 [-23,99; 20,78]; 0,8784	-0,097 [-1,458; 1,263]
52 Wochen			5	88,40 (13,79)	27,55 (6,16)			5	78,20 (17,80)	13,54 (5,85)	14,01 [-2,90; 30,92]; 0,0973	1,145 [-0,237; 2,527]
Veränderung des ACQ-5												
24 Wochen	6	3,07 (0,62)	5	1,00 (0,97)	-1,57 (0,55)	6	2,53 (1,24)	4	0,95 (1,24)	-1,10 (0,57)	-0,47 [-2,13; 1,19]; 0,5597	NB [NB; NB]
52 Wochen			5	0,32 (0,33)	-2,19 (0,45)			5	0,80 (0,65)	-1,53 (0,44)	-0,66 [-2,01; 0,69]; 0,3027	NB [NB; NB]
Veränderung des AQLQ Gesamtscore												
24 Wochen	6	3,89 (0,73)	5	5,83 (1,05)	1,40 (0,52)	6	5,20 (1,25)	5	6,05 (0,87)	1,29 (0,53)	0,12 [-1,43; 1,66]; 0,8730	0,106 [-1,294; 1,506]
52 Wochen			5	5,94 (1,46)	1,45 (0,52)			5	6,22 (0,56)	1,51 (0,51)	-0,06 [-1,58; 1,45]; 0,9305	-0,058 [-1,464; 1,348]
Veränderung des AQLQ Symptome												
24 Wochen	6	4,06 (0,98)	5	6,23 (1,11)	1,69 (0,56)	6	4,94 (1,75)	5	6,12 (0,97)	1,37 (0,55)	0,32 [-1,30; 1,95]; 0,6753	0,271 [-1,094; 1,637]
52 Wochen			5	6,15 (1,06)	1,56 (0,51)			5	6,13 (0,74)	1,43 (0,49)	0,13 [-1,30; 1,55]; 0,8524	0,123 [-1,268; 1,513]
Veränderung des AQLQ Einschränkung der Aktivität												
24 Wochen	6	3,89 (0,72)	5	5,38 (1,41)	0,89 (0,54)	6	5,30 (1,27)	5	6,11 (0,80)	1,20 (0,55)	-0,31 [-1,92; 1,30]; 0,6880	-0,273 [-1,700; 1,154]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI]; p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 200 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
52 Wochen			5	5,93 (1,40)	1,35 (0,52)			5	6,33 (0,41)	1,57 (0,51)	-0,22 [-1,72; 1,28]; 0,7549	-0,213 [-1,664; 1,237]
Veränderung des AQLQ Emotionale Verfassung												
24 Wochen	6	3,30 (1,29)	5	5,60 (1,71)	1,51 (0,66)	6	5,30 (1,44)	5	5,84 (0,86)	1,54 (0,67)	-0,02 [-2,08; 2,04]; 0,9791	-0,018 [-1,487; 1,452]
52 Wochen			5	5,56 (2,58)	1,54 (0,67)			5	6,24 (0,65)	1,90 (0,65)	-0,36 [-2,31; 1,58]; 0,6962	-0,275 [-1,745; 1,195]
Veränderung des AQLQ Umwelteinflüsse												
24 Wochen	6	4,13 (0,75)	5	6,15 (0,99)	1,14 (0,61)	6	5,58 (0,79)	5	5,95 (1,07)	1,04 (0,59)	0,10 [-1,77; 1,97]; 0,9064	0,082 [-1,410; 1,574]
52 Wochen			5	5,80 (1,50)	1,07 (0,52)			5	6,15 (0,49)	0,97 (0,50)	0,10 [-1,42; 1,62]; 0,8917	0,096 [-1,381; 1,572]
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen, KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; NB: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-111: Detailanalyse der Subgruppe der jugendlichen Patienten (Alter III) in der QUEST-Studie: Raten Endpunkte

Studie	N	Anzahl Ereignisse insgesamt n (%)	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	N	Anzahl Ereignisse insgesamt n (%)	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert
	Dupilumab 200 mg			Placebo			Behandlungseffekt
QUEST							
ICShigh-Population							
Jugendliche von 12 bis 17 Jahren (Alter III)							
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen							
24 Wochen	6	0 (0,0)	0,377 [0,034; 4,197]	6	1 (16,7)	0,674 [0,093; 4,914]	0,558 [0,032; 9,775]; 0,6719
52 Wochen	6	1 (16,7)	0,271 [0,044; 1,675]	6	1 (16,7)	0,430 [0,082; 2,268]	0,629 [0,080; 4,972]; 0,6413
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern							
24 Wochen	6	0 (0,0)	NB [NB; NB]	6	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
52 Wochen	6	0 (0,0)	NB [NB; NB]	6	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
Jährliche Rate der LOAC-Ereignisse							
24 Wochen	6	3 (50,0)	4,008 [0,961; 16,711]	6	3 (50,0)	2,557 [0,549; 11,901]	1,568 [0,247; 9,946]; 0,6130
52 Wochen	6	3 (50,0)	2,496 [0,443; 14,056]	6	4 (66,7)	3,998 [0,851; 18,776]	0,624 [0,085; 4,576]; 0,6230
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen, KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NB: Nicht berechenbar							

Tabelle 4-112: Detailanalyse der Subgruppe der jugendlichen Patienten (Alter III) in der QUEST-Studie: Binäre Endpunkte

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
QUEST					
ICShigh-Population					
Jugendliche von 12 bis 17 Jahren (Alter III)					
Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation					
24 Wochen	6	0 (0,0)	6	1 (16,7)	0,14 [0,00; 6,82]; 0,3173* 0,00 [NB; NB]; NB -16,67 [-58,75; 25,42]; 0,4203
52 Wochen	6	1 (16,7)	6	1 (16,7)	1,00 [0,05; 20,83]; 1,0000 1,00 [0,08; 12,56]; 1,0000 0,00 [-44,62; 44,62]; 1,0000
Anteil an Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert					
24 Wochen	6	0 (0,0)	6	0 (0,0)	NB [NB; NB]
52 Wochen	6	0 (0,0)	6	0 (0,0)	NB [NB; NB]
Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC-Ereignis					
24 Wochen	6	3 (50,0)	6	3 (50,0)	1,00 [0,10; 9,61]; 1,0000 1,00 [0,32; 3,10]; 1,0000 0,00 [-59,87; 59,87]; 1,0000
52 Wochen	6	3 (50,0)	6	4 (66,7)	0,50 [0,05; 5,15]; 0,5603 0,75 [0,28; 2,00]; 0,5650 -16,67 [-74,85; 41,51]; 0,5585
Anteil der Patienten mit Veränderung um $\geq 0,35$ im morgendlichen Asthmasymptomscore					
24 Wochen	6	2 (33,3)	6	1 (16,7)	0,15 [0,00; NE]; 0,9982 2,21 [0,02; 273,77]; 0,7316 49,38 [-108,43; 207,18]; 0,5166
52 Wochen	6	2 (33,3)	6	1 (16,7)	10,97 [0,01; 14328,08]; 0,4894 3,11 [0,02; 545,98]; 0,6482 46,28 [-183,90; 276,45]; 0,6756
Anteil der Patienten mit Veränderung um $\geq 0,35$ im abendlichen Asthmasymptomscore					
24 Wochen	6	1 (16,7)	6	2 (33,3)	0,00 [0,00; NB]; 0,9485 0,82 [0,02; 36,00]; 0,9141 -12,00 [-116,75; 92,75]; 0,8112
52 Wochen	6	2 (33,3)	6	3 (50,0)	1,044E19 [0,00; NB]; 0,9811 NE [NE; NE]; <0,0001 31,62 [-144,99; 208,24]; 0,7092
Anteil der Patienten mit einer Zunahme um $\geq 0,5$ im ACQ-5					
24 Wochen	6	4 (66,7)	6	4 (66,7)	0,70 [0,02; 31,60]; 0,8477 RRR 0,90 [0,00; 5683,35];

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert
	Dupilumab 200 mg		Placebo		Behandlungseffekt
					0,9808 4,14 [-100,10; 108,37]; 0,9340
52 Wochen	6	5 (83,3)	6	4 (66,7)	0,00 [0,00; NB]; 0,8858 0,97 [0,00; 2551637]; 0,9968 8,44 [-108,23; 125,11]; 0,8800
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤ 0,75)					
24 Wochen	6	3 (50,0)	6	2 (33,3)	7,30 [0,17; 306,47]; 0,2759 RRR 0,82 [0,03; 22,13]; 0,9020 33,50 [-71,40; 138,39]; 0,5081
52 Wochen	6	4 (66,7)	6	2 (33,3)	13,45 [0,15; 1227,97]; 0,2399 NB [NB; NB]; <0,0001 45,85 [-77,46; 169,17]; 0,4420
Anteil der Patienten mit einer Zunahme um ≥ 0,5 im AQLQ					
24 Wochen	6	5 (83,3)	6	3 (50,0)	0,00 [0,00; NB]; 0,9832 RRR 0,87 [0,00; 940,61]; 0,9662 -7,38 [-162,63; 147,86]; 0,9202
52 Wochen	6	4 (66,7)	6	3 (50,0)	0,04 [0,00; 22,04]; 0,2879 0,78 [0,00; 2,2992E9]; 0,9808 -31,03 [-175,40; 113,34]; 0,6519
Anteil der Patienten mit UE					
Studienende	6	3 (50,0)	6	5 (83,3)	0,20 [0,01; 2,91]; 0,2388 0,60 [0,25; 1,44]; 0,2534 -33,33 [-86,13; 19,46]; 0,2039
Anteil der Patienten mit SUE					
Studienende	6	0 (0,0)	6	0 (0,0)	NB [NB; NB]
Studienabbrüche aufgrund von UE					
Studienende	6	0 (0,0)	6	0 (0,0)	NB [NB; NB]
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen, * Peto-OR KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio; RRR: Reversed Risk Ratio					

Tabelle 4-113: Detailanalyse der Subgruppe der jugendlichen Patienten (Alter III) in der QUEST-Studie: Zeit bis zum Ereignis-Analysen

Studie	Dupilumab 200 mg			Placebo			Behandlungseffekt HR [95%-KI]; p-Wert
	N	n (%)	Median [95%-KI]	N	n (%)	Median [95%-KI]	
QUEST							
ICShigh-Population							
Jugendliche von 12 bis 17 Jahren (Alter III)							
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation							
24 Wochen	6	0 (0,0)	NB [NB; NB]	6	1 (16,7)	NB [131,00; NB]	0 [0; I]; 0,9961
52 Wochen	6	1 (16,7)	NB [291,00; NB]	6	1 (16,7)	NB [131,00; NB]	0,612 [0,031; 12,03]; 0,7469
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation; die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert							
24 Wochen	6	0 (0,0)	NB [NB; NB]	6	0 (0,0)	NB [NB; NB]	0 [0; I]; 1,0000
52 Wochen	6	0 (0,0)	NB [NB; NB]	6	0 (0,0)	NB [NB; NB]	0 [0; I]; 1,0000
Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis							
24 Wochen	6	3 (50,0)	NB [1,00; NB]	6	3 (50,0)	NB [49,00; NB]	6,168 [0,576; 66,09]; 0,1327
52 Wochen	6	3 (50,0)	22,0 [1,00; NB]	6	4 (66,7)	131,0 [49,00; NB]	2,957 [0,387; 22,6]; 0,2961
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NB: nicht berechenbar							

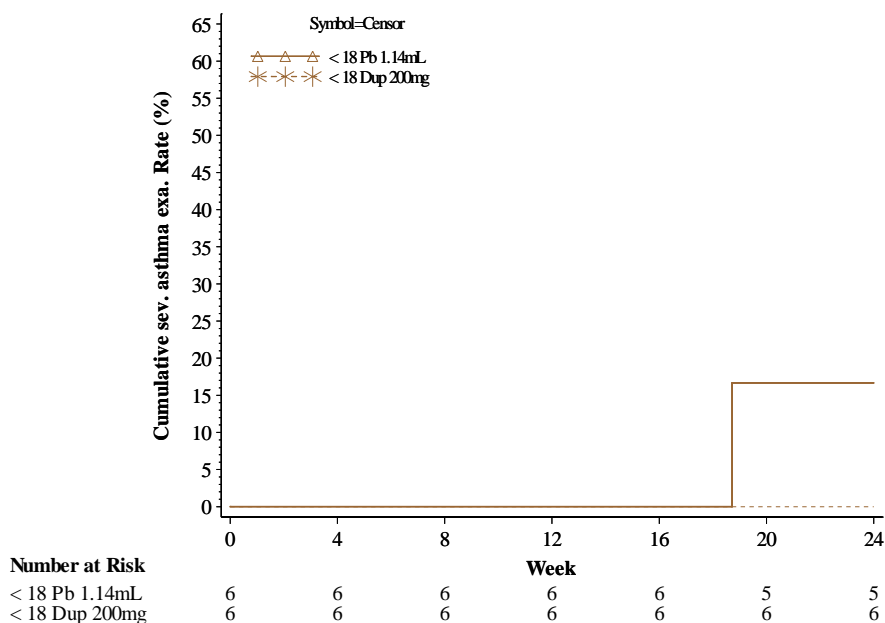


Abbildung 4-86: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe Alter III: jugendliche Patienten < 18 Jahren – 24 Wochen

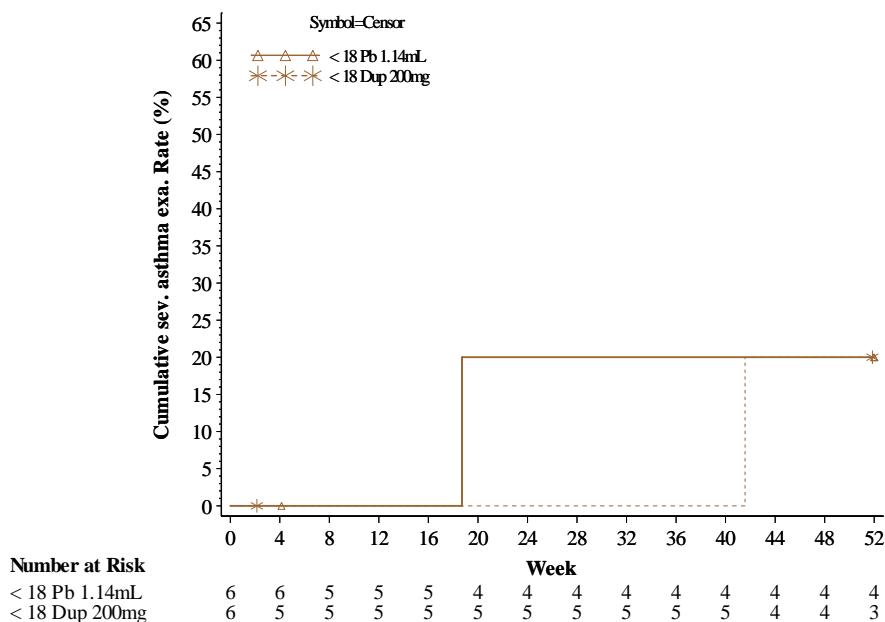


Abbildung 4-87: QUEST-Studie. Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe Alter III: jugendliche Patienten < 18 Jahren – 52 Wochen

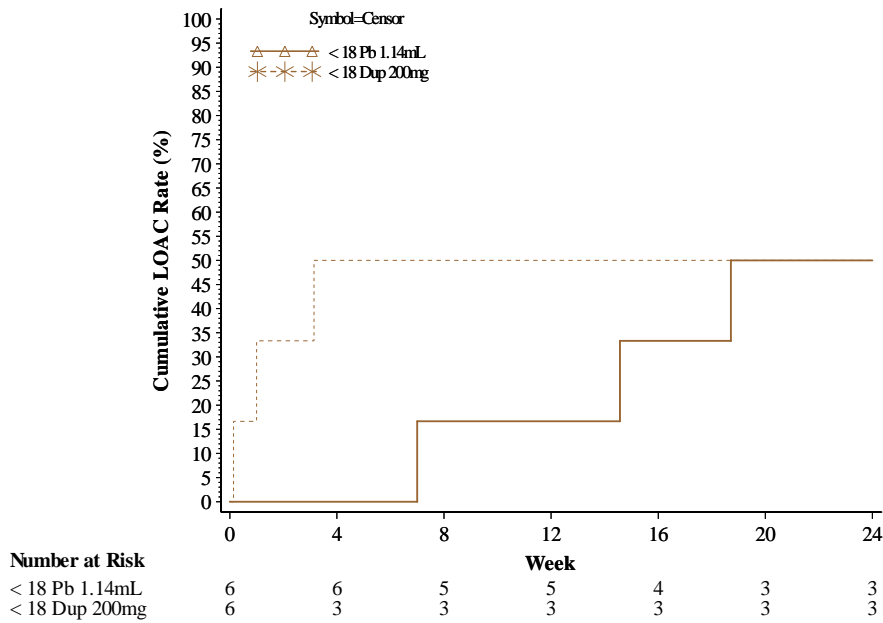


Abbildung 4-88: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe Alter III: jugendliche Patienten < 18 Jahren – 24 Wochen

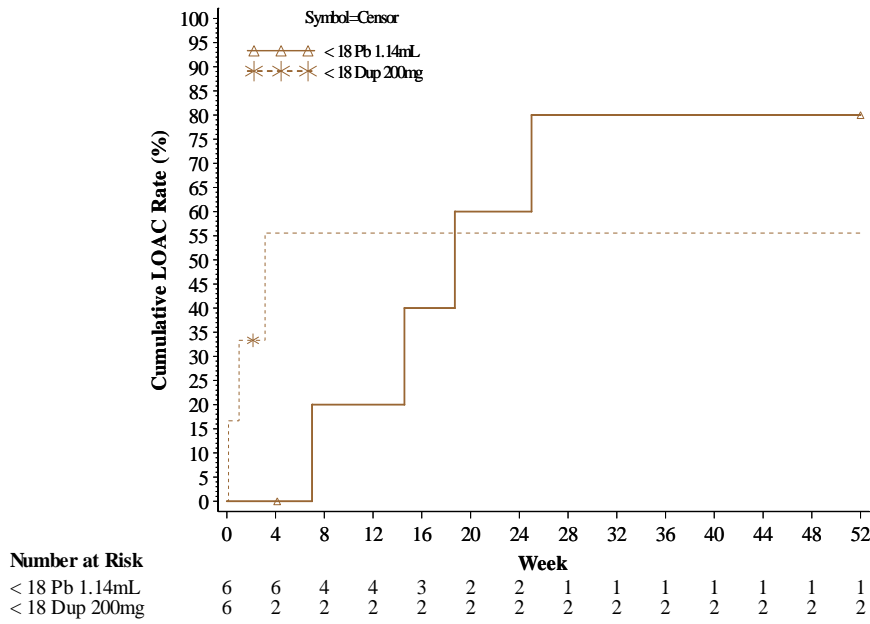


Abbildung 4-89: QUEST-Studie. Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis der ICShigh-Population; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe Alter III: jugendliche Patienten < 18 Jahren – 52 Wochen

4.3.1.3.2.3 Meta-Analyse auf Subgruppenebene der DRI12544 und QUEST

Für Endpunkte, die in der Analyse der Subgruppen in den Studien DRI12544 und QUEST durch Heterogenität auffielen, wurden Meta-Analysen berechnet. In den folgenden Tabellen (Tabelle 4-114 bis Tabelle 4-118) sind die Ergebnisse der Meta-Analysen zusammenfassend dargestellt. Die entsprechenden Forest Plots sind in Anhang 4-H abgebildet.

Tabelle 4-114: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Subgruppe EOS I der Studien DRI12544 und QUEST

		Heterogenitäts-p-Wert (<150 vs. ≥ 150)	EOS I	
			< 150 Zellen/ μ l	≥ 150 Zellen/ μ l
			Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I^2 , Heterogenitäts-p-Wert	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I^2 , Heterogenitäts-p-Wert
Veränderung des AQLQ – Gesamtscore	MWD	0,7131	0,17 [-0,15; 0,48]; 0,31 $I^2= 30\%$; p = 0,23	0,24 [0,04; 0,44]; 0,02 $I^2= 51\%$; p = 0,15
	Hedges' g	0,7642	0,17 [-0,17; 0,51]; 0,33 $I^2= 36\%$; p = 0,21	0,23 [0,04; 0,43]; 0,02 $I^2= 55\%$; p = 0,13
Veränderung des AQLQ – Symptome	MWD	0,7027	0,26 [-0,09; 0,61]; 0,15 $I^2= 35\%$; p = 0,22	0,34 [0,13; 0,56]; < 0,01 $I^2= 56\%$; p = 0,13
	Hedges' g	0,7656	0,25 [-0,09; 0,59]; 0,15 $I^2= 41\%$; p = 0,19	0,31 [0,11; 0,51]; < 0,01 $I^2= 61\%$; p = 0,11
Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung	MWD	0,2447	0,10 [-0,28; 0,48]; 0,61 $I^2= 66\%$; p = 0,09	<i>0,37 [0,12; 0,62]; < 0,01</i> $I^2= 77\%$; p = 0,04
	Hedges' g	0,2743	0,07 [-0,27; 0,41]; 0,68 $I^2= 66\%$; p = 0,08	<i>0,29 [0,09; 0,49]; < 0,01</i> $I^2= 76\%$; p = 0,04
fett: signifikantes Ergebnis (p-Wert < 0,05) und homogene Studienlage (Heterogenitäts-p-Wert ≥ 0,05) <i>kursiv:</i> Heterogene Studienlage. KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz				

In der Meta-Analyse für die Subgruppe der Patienten mit Eosinophilenwert ≥ 150 Zellen/ μ l ergeben sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile im AQLQ Gesamtscore, sowie im AQLQ Symptomscore. Die Meta-Analyse des AQLQ – Emotionale Verfassung liefert ein heterogenes Ergebnis und kann daher nicht zur Interpretation eines Effektes herangezogen werden. Bei Patienten mit einem Eosinophilenwert < 150 Zellen/ μ l ist kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten.

Da dieser Unterschied innerhalb der Subgruppen bei keinem weiteren Endpunkt sichtbar ist, wird die Subgruppenanalyse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ableitung des Zusatznutzens kann mithilfe der Meta-Analyse erfolgen.

Tabelle 4-115: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Subgruppe Geschlecht der Studien DRI12544 und QUEST

		Heterogenitäts-p-Wert (männlich vs. weiblich)	Geschlecht	
			Männlich	Weiblich
			Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I ² , Heterogenitäts-p-Wert	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I ² , Heterogenitäts-p-Wert
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen	Risk Ratio	0,3572	0,57 [0,33; 0,98]; 0,04 I²= 0%; p = 0,74	<i>0,41 [0,26; 0,63]; < 0,01 I²= 81%; p = 0,02</i>
Jährliche Rate der LOAC-Ereignisse	Risk Ratio	0,7946	0,61 [0,42; 0,91]; 0,01 I²= 0%; p = 0,89	<i>0,65 [0,49; 0,86]; < 0,01 I²= 91%; p < 0,01</i>
Veränderung des nächtlichen Erwachens	MWD	0,0251	-0,04 [-0,18; 0,10]; 0,59 I ² = 60%; p = 0,11	-0,23 [-0,34; -0,12]; < 0,01 I²= 0%; p = 0,52
	Hedges' g	0,0520	-0,03 [-0,31; 0,24]; 0,82 I ² = 62%; p = 0,10	-0,43 [-0,64; -0,22]; < 0,01 I²= 0%; p = 0,68
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores	MWD	0,0782	-0,10 [-0,26; 0,07]; 0,25 I ² = 0%; p = 0,33	-0,34 [-0,47; -0,21]; < 0,01 I²= 0%; p = 0,80
	Hedges' g	0,0235	-0,16 [-0,44; 0,11]; 0,24 I ² = 0%; p = 0,33	-0,53 [-0,74; -0,33]; < 0,01 I²= 0%; p = 0,87
Veränderung des ACQ-5	MWD	0,4063	-0,28 [-0,56; 0,01]; 0,06 I²= 6%; p = 0,30	<i>-0,43 [-0,64; -0,22] < 0,01 I²= 81%; p = 0,02</i>
	Hedges' g	0,4615	-0,28 [-0,55; 0,00]; 0,05 I²= 0%; p = 0,36	<i>-0,41 [-0,62; -0,20]; < 0,01 I²= 83%; p = 0,01</i>
Veränderung des AQLQ – Gesamtscore	MWD	0,2064	0,07 [-0,20; 0,33]; 0,63 I ² = 65%; p = 0,09	<i>0,29 [0,07; 0,50]; < 0,01 I²= 78%; p = 0,03</i>
	Hedges' g	0,2271	0,07 [-0,22; 0,35]; 0,64 I ² = 65%; p = 0,09	<i>0,29 [0,08; 0,51]; < 0,01 I²= 76%; p = 0,04</i>
Veränderung des AQLQ – Symptome	MWD	0,2272	0,16 [-0,13; 0,45]; 0,29 I ² = 70%; p = 0,07	<i>0,39 [0,15; 0,62]; < 0,01 I²= 77%; p = 0,04</i>
	Hedges' g	0,2969	0,16 [-0,12; 0,45]; 0,26 I ² = 68%; p = 0,08	<i>0,35 [0,14; 0,57]; < 0,01 I²= 77%; p = 0,04</i>
Veränderung des AQLQ –	MWD	0,0775	-0,06 [-0,34; 0,21]; 0,65 I ² = 42%; p = 0,19	0,26 [0,03; 0,48]; 0,02 I²= 65%; p = 0,09

			Geschlecht	
			Männlich	Weiblich
		Heterogenitäts-p-Wert (männlich vs. weiblich)	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I ² , Heterogenitäts-p-Wert	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I ² , Heterogenitäts-p-Wert
Einschränkung der Aktivität	Hedges' g	0,0789	-0,07 [-0,36; 0,21]; 0,61 I ² = 41%; p = 0,19	0,25 [0,04; 0,47]; 0,02 I ² = 63%; p = 0,10
Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung	MWD	0,7831	0,32 [-0,01; 0,66]; 0,06 I ² = 39%; p = 0,20	0,26 [-0,01; 0,52]; 0,06 I ² = 83%; p = 0,01
	Hedges' g	0,7439	0,27 [-0,01; 0,56]; 0,06 I ² = 43%; p = 0,19	0,21 [-0,01; 0,43]; 0,06 I ² = 83%; p = 0,02
fett: signifikantes Ergebnis (p-Wert < 0,05); Homogene Studienlage (Heterogenitäts-p-Wert ≥ 0,05) <i>kursiv:</i> Heterogene Studienlage. KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz				

Die Meta-Analysen der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen, der jährlichen Rate der LOAC-Ereignisse, der Veränderung des ACQ-5, sowie der Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung weisen auf einen Vorteil innerhalb der männlichen Patienten hin, das Ergebnis spricht jedoch nicht für einen klinisch relevanten Effekt. Das Ergebnis der weiblichen Patienten ist aufgrund von Heterogenität der Populationen in diesen Endpunkten nicht interpretierbar. Da dieser Unterschied zwischen den Subgruppen bei keinem weiteren Endpunkt sichtbar ist, wird die Subgruppenanalyse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ableitung des Zusatznutzens kann mithilfe der Meta-Analyse erfolgen.

Für die Subgruppe der weiblichen Patienten ergeben sich in der Meta-Analyse statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in der Veränderung des nächtlichen Erwachens und in der Veränderung des morgendlichen Asthmasymptom scores. Bei männlichen Patienten ist kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten. Da dieser Unterschied bei keinem weiteren Endpunkt sichtbar ist, wird die Subgruppenanalyse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, das Ergebnis der Subgruppenanalyse unterstützt die Daten der Meta-Analyse.

Das Ergebnis der Meta-Analyse im AQLQ – Einschränkung der Aktivität liefert einen statistisch signifikanten, jedoch nicht klinisch relevanten Vorteil für die Subgruppe der Frauen. Bei männlichen Patienten ist kein statistisch signifikanter Effekt zu beobachten.

Die Meta-Analyse der Veränderung des AQLQ (Gesamtscore sowie in der Domäne Symptome) liefert ein heterogenes Ergebnis für die Subgruppe der weiblichen Patienten. Für männliche Patienten ergibt sich, analog zu der Gesamtpopulation, kein Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab Behandlung und der Kontrollbehandlung. Insgesamt weisen die Daten des AQLQ (Gesamtscore sowie alle Domänen) nicht einheitlich in eine Richtung innerhalb der

Subgruppen. Aus diesem Grund erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-116: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Subgruppe Region der Studien DRI12544 und QUEST

			Region			
			Asien	Lateinamerika	Osteuropa	Westliche Länder
		Heterogenitäts-p-Wert (zwischen den Regionen)	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I ² , Heterogenitäts-p-Wert	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I ² , Heterogenitäts-p-Wert	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I ² , Heterogenitäts-p-Wert	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I ² , Heterogenitäts-p-Wert
Un-erwünschte Ereignisse	Risk Ratio	0,1143	1,05 [0,90; 1,23]; 0,54 I ² = 0%; p = 0,36	1,16 [1,00; 1,33]; 0,05 I ² = 0% ; p = 0,95	0,89 [0,75; 1,04]; 0,15 I ² = 0%; p = 0,41	1,01 [0,92; 1,11]; 0,79 I ² = 0%; p = 0,49

fett: signifikantes Ergebnis (p-Wert < 0,05); Homogene Studienlage (Heterogenitäts-p-Wert ≥ 0,05)
KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz

Bei Patienten aus Lateinamerika liegt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Dupilumab bei den unerwünschten Ereignissen vor. Analog zu den Ergebnissen der Gesamtpopulationen der Studien DRI12544 und QUEST zeigen die Ergebnisse der Regionen Asien, Osteuropa, sowie der Westlichen Länder jedoch keinen Behandlungsunterschied der Dupilumab-Gruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe in den unerwünschten Ereignissen. Da dieser Unterschied bei keinem weiteren Endpunkt sichtbar ist, wird die Subgruppenanalyse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-117: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Subgruppe Asthmaexazerbationen der Studien DRI12544 und QUEST

			Asthmaexazerbationen	
			≤ 1	> 1
		Heterogenitäts-p-Wert (≤ 1 vs. > 1)	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I ² , Heterogenitäts-p-Wert	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I ² , Heterogenitäts-p-Wert
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen	Risk Ratio	0,0510	0,74 [0,41; 1,31]; 0,30 I ² = 80%; p = 0,02	0,36 [0,23; 0,54]; < 0,01 I ² = 0% ; p = 0,75

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			Asthmaexazerbationen	
			≤ 1	> 1
		Heterogenitäts-p-Wert (≤ 1 vs. > 1)	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I ² , Heterogenitäts-p-Wert	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I ² , Heterogenitäts-p-Wert
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation	Hazard Ratio	0,0473	0,83 [0,46; 1,49]; 0,53 I ² = 83%; p = 0,02	0,40 [0,26; 0,60]; < 0,01 I ² = 0%; p = 0,53
Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	Risk Ratio	0,0545	0,84 [0,49; 1,41]; 0,50 I ² = 83%; p = 0,02	0,45 [0,32; 0,65]; < 0,01 I ² = 0%; p = 0,49
Veränderung des FEV1	MWD	0,5491	0,16 [0,06; 0,25]; < 0,01 I ² = 35%; p = 0,21	0,20 [0,11; 0,29]; < 0,01 I ² = 56%; p = 0,13
	Hedges' g	0,6804	0,43 [0,18; 0,68]; < 0,01 I ² = 0%; p = 0,35	0,50 [0,28; 0,72]; < 0,01 I ² = 74%; p = 0,05
Veränderung der Notfallmedikation	MWD	0,0273	0,02 [-0,60; 0,64]; 0,94 I ² = 0%; p = 0,33	-1,07 [-1,73; -0,41]; < 0,01 I ² = 0%; p = 0,41
	Hedges' g	0,0341	0,02 [-0,23; 0,27]; 0,88 I ² = 0%; p = 0,33	-0,34 [-0,56; -0,12]; < 0,01 I ² = 41%; p = 0,19
Veränderung des nächtlichen Erwachens	MWD	0,0128	-0,01 [-0,13; 0,11]; 0,88 I ² = 8%; p = 0,30	-0,23 [-0,36; -0,11]; < 0,01 I ² = 35%; p = 0,21
	Hedges' g	0,0253	-0,00 [-0,25; 0,25]; 1,00 I ² = 0%; p = 0,32	-0,38 [-0,60; -0,16]; < 0,01 I ² = 53%; p = 0,15
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores ≥ 0,35	RRR	0,0248	1,11 [0,83; 1,49]; 0,48 I ² = 0%; p = 0,43	0,72 [0,57; 0,92]; < 0,01 I ² = 0%; p = 0,53
Veränderung des EQ-5D VAS	MWD	0,0092	-1,10 [-5,18; 2,98]; 0,60 I ² = 0%; p = 0,62	6,20 [2,52; 9,87]; < 0,01 I ² = 0%; p = 0,51
	Hedges' g	0,0094	-0,07 [-0,33; 0,19]; 0,58 I ² = 0%; p = 0,64	0,39 [0,16; 0,62]; < 0,01 I ² = 0%; p = 0,47
Veränderung des ACQ-5	MWD	0,0027	-0,04 [-0,30; 0,21]; 0,74 I ² = 0%; p = 0,59	-0,56 [-0,79; -0,34]; < 0,01 I ² = 70%; p = 0,07
	Hedges' g	0,0030	-0,05 [-0,30; 0,20]; 0,69 I ² = 0%; p = 0,62	-0,56 [-0,78; -0,33]; < 0,01 I ² = 71%; p = 0,06

			Asthmaexazerbationen	
			≤ 1	> 1
		Heterogenitäts-p-Wert (≤ 1 vs. > 1)	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I ² , Heterogenitäts-p-Wert	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I ² , Heterogenitäts-p-Wert
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-5 ≥ 0,5	RRR	0,0050	1,09 [0,93; 1,27]; 0,31 I ² = 47%; p = 0,17	0,80 [0,69; 0,93]; < 0,01 I ² = 57%; p = 0,13
Veränderung des AQLQ – Gesamtscore	MWD	0,0080	-0,06 [-0,31; 0,18]; 0,61 I ² = 0%; p = 0,83	0,39 [0,17; 0,62]; < 0,01 I ² = 30%; p = 0,23
	Hedges' g	0,0062	-0,07 [-0,32; 0,19]; 0,61 I ² = 0%; p = 0,86	0,41 [0,18; 0,64]; < 0,01 I ² = 0%; p = 0,32
Veränderung des AQLQ – Symptome	MWD	0,0010	-0,06 [-0,33; 0,21]; 0,66 I ² = 0%; p = 0,76	0,55 [0,31; 0,80]; < 0,01 I ² = 51%; p = 0,15
	Hedges' g	0,0009	-0,05 [-0,31; 0,20]; 0,68 I ² = 0%; p = 0,74	0,53 [0,30; 0,76]; < 0,01 I ² = 29%; p = 0,24
Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung	MWD	0,0121	-0,03 [-0,33; 0,27]; 0,83 I ² = 0%; p = 0,42	0,50 [0,22; 0,79]; < 0,01 I ² = 41%; p = 0,19
	Hedges' g	0,0120	-0,03 [-0,28; 0,23]; 0,84 I ² = 0%; p = 0,43	0,41 [0,18; 0,64]; < 0,01 I ² = 27%; p = 0,24
fett: signifikantes Ergebnis (p-Wert < 0,05); Homogene Studienlage (Heterogenitäts-p-Wert ≥ 0,05) kursiv: Heterogene Studienlage. KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz				

Analog zu den Ergebnissen auf Einzelstudienoberfläche ergeben sich auch in der Meta-Analyse der Subgruppe Asthmaexazerbationen Vorteile für Patienten, die im Vorjahr mehr als eine Asthmaexazerbation erlitten haben.

Für die Endpunkte der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen, der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation und den Anteil der Patienten mit schwerer Exazerbation sind statistisch signifikante Vorteile für Patienten mit mehr als einer Asthmaexazerbation im Vorjahr zu beobachten. Für Patienten mit ≤ 1 Exazerbation im Vorjahr ist das Ergebnis der Meta-Analyse aufgrund von Heterogenität nicht interpretierbar.

Für die Veränderung des FEV1 ergibt sich in der Mittelwertdifferenz in beiden Subgruppen, analog zum Ergebnis der Gesamtpopulationen der Einzelstudien, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab. Der Hedges' g ist aufgrund von Heterogenität bei Patienten mit ≤ 1 Exazerbation im Vorjahr nicht interpretierbar. Da dieser

Unterschied zwischen den Subgruppen bei keinem weiteren Endpunkt sichtbar ist, wird er nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für folgende weitere Endpunkte ergeben sich in der Meta-Analyse statistisch signifikante Vorteile bei Patienten mit mehr als einer Asthmaexazerbation im Vorjahr:

- Veränderung der Notfallmedikation
- Veränderung des nächtlichen Erwachens
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores $\geq 0,35$
- Veränderung des EQ-5D VAS
- Veränderung des ACQ-5
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-5 $\geq 0,5$
- Veränderung des AQLQ – Gesamtscore
- Veränderung des AQLQ – Symptome
- Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung

Bei Patienten mit ≤ 1 Exazerbation im Vorjahr ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies entspricht auch den Ergebnissen der Gesamtpopulationen der Einzelstudien. Aus den Ergebnissen der Meta-Analyse wird daher kein Zusatznutzen abgeleitet. Die Vorteile einer Behandlung mit Dupilumab für Patienten mit mehr als einer Asthmaexazerbation im Vorjahr unterstützen jedoch die Daten der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-118: Übersicht über die Ergebnisse der Meta-Analyse für die Subgruppe Alter bei Asthmaerkrankungen der Studien DRI12544 und QUEST

			Alter bei Asthmaerkrankung		
			>18 Jahre	18 – 40 Jahre	> 40 Jahre
		Heterogenitäts-p-Wert (zwischen Altersklassen)	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I^2 , Heterogenitäts-p-Wert	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I^2 , Heterogenitäts-p-Wert	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert I^2 , Heterogenitäts-p-Wert
Veränderung des FEV1	MWD	0,3011	0,18 [0,07; 0,30]; < 0,01 $I^2= 68\%$; $p = 0,08$	0,16 [0,05; 0,27]; < 0,01 $I^2= 51\%$; $p = 0,15$	0,25 [0,15; 0,36]; < 0,01 $I^2= 60\%$; $p = 0,11$
	Hedges' g	0,9299	<i>0,41 [0,13; 0,69]; < 0,01</i> $I^2= 77\%$; $p = 0,04$	0,41 [0,14; 0,69]; < 0,01 $I^2= 44\%$; $p = 0,18$	<i>0,70 [0,39; 1,01]; < 0,01</i> $I^2= 78\%$; $p = 0,03$
<p>fett: signifikantes Ergebnis (p-Wert < 0,05); Homogene Studienlage (Heterogenitäts-p-Wert $\geq 0,05$) <i>kursiv:</i> Heterogene Studienlage. KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz</p>					

Für die Subgruppe des Alters bei erstmaliger Asthmaerkrankung ergibt sich in der Mittelwertdifferenz bei allen drei Gruppen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab. Der Hedges' g ist aufgrund von Heterogenität in den Altersgruppen der unter 18-jährigen und über 40-jährigen nicht interpretierbar. Da dieser Unterschied zwischen den Subgruppen bei keinem weiteren Endpunkt sichtbar ist, wird er nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen – VENTURE: Gesamtpopulation

Tabelle 4-119: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die primären Endpunkte in der Gesamtpopulation (VENTURE-Studie)

Subgruppe	EOS I	EOS II	OCS-Dosis	Alter I	Geschlecht	Region	Gebiet	Rasse	FEV1
Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis	0,7081	0,2382	0,0340	0,8610	0,6108	0,3350	0,1173	0,9332	0,9120
Absolute Reduktion der OCS-Dosis	0,4028	0,1844	0,7684	0,8939	0,9827	0,5984	0,2551	0,4778	0,7839
Anteil der Patienten mit min. 50% OCS-Reduktion	0,8476	0,7068	0,2134	0,8559	0,4865	0,3286	0,2743	0,5147	0,8232
Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag	0,2146	0,8448	0,5887	0,9847	0,9465	0,4791	0,3881	0,6627	0,7652
Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion	0,5475	0,8640	0,2262	0,7275	0,6402	0,7105	0,0908	0,9743	0,7995
Anteil der Patienten die kein OCS mehr benötigen	0,6129	0,7254	0,3316	0,8045	0,5915	0,7115	0,1088	0,9799	0,7617
Subgruppe	% FEV1	ACQ-5	Gewicht I	BMI I	ehemaliger Raucher	Atopische Erkrankung	Alter bei Erkrankung	Asthma-exazerbationen	FeNO
Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis	0,3974	0,2621	0,1232	0,5651	0,9388	0,4112	0,6966	0,6561	0,3374
Absolute Reduktion der OCS-Dosis	0,1447	0,1681	0,3104	0,6610	0,9227	0,0414	0,3686	0,8643	0,5233
Anteil der Patienten mit min. 50% OCS-Reduktion	0,9021	0,4144	0,4564	0,9447	0,8946	0,7798	0,6540	0,3557	0,6186
Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag	0,4985	0,3042	0,2221	0,4732	0,7323	0,6041	0,8871	0,3118	0,5864
Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion	0,0131	0,2682	0,3631	0,8827	0,7168	0,7632	0,4743	0,0557	0,9456
Anteil der Patienten die kein OCS mehr benötigen	0,0097	0,3100	0,4254	0,9296	0,6552	0,7703	0,4919	0,0722	0,9944

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-120: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die Endpunkte zur Morbidität und Sicherheit in der Gesamtpopulation (VENTURE-Studie)

	EOS I	Alter I	Geschlecht	Region	Gebiet	% FEV1	Atopische Erkrankung	Asthma-exazerbationen	FeNO
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schweren Exazerbation	0,7533	0,7856	0,2810	0,0387	0,8675	0,7063	0,0093	0,9053	0,0930
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schweren Exazerbation die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen	0,8238	0,5463	0,9966	0,0651	0,9010	0,8075	0,0393	0,7728	NB
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation	0,6612	0,9628	0,3160	0,0698	0,7656	0,7072	0,0044	0,9265	0,0414
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
FEV1	0,9487	0,9185	0,0523	0,5578	0,2045	0,3663	0,5743	0,8073	0,8433
Veränderung der Notfallmedikation	0,4150	0,2059	0,9544	0,0499	0,2145	0,9273	0,9810	0,5749	0,9692
Veränderung des nächtlichen Erwachens	0,7622	0,3156	0,7761	0,2701	0,5746	0,7328	0,8436	0,8114	0,1598
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores	0,5256	0,4072	0,5184	0,6922	0,7360	0,2885	0,2024	0,4731	0,1459
Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores	0,7218	0,6637	0,4620	0,3539	0,8219	0,6914	0,3604	0,4225	0,0683

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EOS I	Alter I	Geschlecht	Region	Gebiet	% FEV1	Atopische Erkrankung	Asthma-exazerbationen	FeNO
Anteil der Patienten mit Veränderung um $\geq 0,35$ im morgendlichen Asthmasymptomscore	0,6657	0,4377	0,3250	0,8150	0,3368	0,8422	0,2979	0,8361	0,8957
Anteil der Patienten mit Veränderung um $\geq 0,35$ im abendlichen Asthmasymptomscore	0,2804	0,2713	0,4251	0,2611	0,2298	0,3166	0,4238	0,9968	0,0957
Veränderung des EQ-5D-VAS	0,1641	0,0039	0,9707	0,6492	0,7549	0,0061	0,5862	0,3059	0,2114
Veränderung des ACQ-5	0,2527	0,0434	0,8297	0,0523	0,7106	0,0057	0,8391	0,7549	0,1551
Anteil der Patienten mit einer Zunahme um $\geq 0,5$	0,4410	0,0929	0,9648	0,5828	0,3211	0,3474	0,8193	0,8371	0,4687
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma	0,4283	0,3469	0,7187	0,5105	0,6466	0,1863	0,4056	0,3129	0,7118
Veränderung des AQLQ - Gesamtscore	0,0968	0,0877	0,8241	0,0268	0,5462	0,0031	0,5773	0,5119	0,0266
Veränderung des AQLQ - Symptome	0,1419	0,1921	0,9352	0,0111	0,4145	0,0176	0,6001	0,3360	0,0437
Veränderung des AQLQ – Einschränkung der Aktivität	0,2070	0,0812	0,8599	0,0810	0,4540	0,0019	0,2827	0,6099	0,0802
Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung	0,0474	0,1396	0,8922	0,3417	0,6671	0,0150	0,5518	0,7495	0,0098
Veränderung des AQLQ - Umwelteinflüsse	0,1072	0,1274	0,4980	0,0625	0,7514	0,0118	0,7348	0,8001	0,0389
Anteil der Patienten mit einer Zunahme um $\geq 0,5$	0,9780	0,8977	0,8104	0,2885	0,9092	0,6119	0,4224	0,2710	0,2386
Anteil der Patienten mit UE	0,5213	0,9855	0,9362	0,5409	0,9665	0,4596	0,3030	0,8526	0,1742
Anteil der Patienten mit SUE	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Studienabbrüche aufgrund von UE	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EOS I	Alter I	Geschlecht	Region	Gebiet	% FEV1	Atopische Erkrankung	Asthma-exazerbationen	FeNO
<p>fett: Heterogenitätstest mit einem p-Wert unter 0,05. <i>kursiv:</i> Heterogenitätstest mit einem p-Wert unter 0,1. FEV1: Einsekundenkapazität; ACQ-5: Asthma Control Questionnaire 5-question Version; AQLQ: Asthma-Lebensqualitätsfragebogen; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; NB: Nicht berechnet aufgrund zu geringer Anzahl an Patienten oder Ereignissen in der Subgruppe</p>									

4.3.1.3.2.4.1 Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse – VENTURE (Gesamtpopulation)

Zusammenfassende Beschreibung der Subgruppenanalysen der VENTURE-Studie (Gesamtpopulation)

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen gleichgerichtete Effektschätzer auf, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind.

- Alter I bei der Veränderung der EQ-5D VAS
- Alter I bei der Veränderung des ACQ-5

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf, oder zeigen bei gleichgerichteten Effektschätzern ein unterschiedliches Signifikanzniveau. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert.

- EOS I im AQLQ – Emotionale Verfassung
- FeNO bei der Zeit bis zur ersten schwere Exazerbation
- FeNO bei der Veränderung des AQLQ – Gesamtscore
- FeNO bei der Veränderung des AQLQ – Symptome
- FeNO bei der Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung
- FeNO bei der Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse
- OCS-Dosis bei der prozentualen Reduktion der OCS-Dosis
- Region bei der Veränderung der Notfallmedikation
- Region bei der Veränderung des AQLQ – Gesamtscore
- Region bei der Veränderung des AQLQ – Symptome
- Region bei dem Anteil der Patienten mit ≥ 1 schweren Exazerbation
- % FEV1 bei der Veränderung der EQ-5D-VAS
- % FEV1 bei der Veränderung des ACQ-5
- % FEV1 bei der Veränderung des AQLQ – Gesamtscore
- % FEV1 bei der Veränderung des AQLQ – Symptome
- % FEV1 bei der Veränderung des AQLQ – Einschränkung der Aktivität
- % FEV1 bei der Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung
- % FEV1 bei der Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse
- % FEV1 bei dem Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion
- % FEV1 bei dem Anteil der Patienten, die kein OCS mehr benötigen
- Atopische Erkrankung bei der absoluten Reduktion der OCS-Dosis
- Atopische Erkrankung bei dem Anteil der Patienten mit ≥ 1 schweren Exazerbation
- Atopische Erkrankung bei der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation
- Atopische Erkrankung bei der jährlichen Rate der schweren Exazerbationen

Das Anwendungsgebiet von Dupilumab umfasst Patienten mit Asthma mit Typ-2-Inflammation, charakterisiert durch erhöhte Eosinophile und/oder erhöhtes FeNO. In der Subgruppenanalyse der VENTURE-Studie wird deutlich, dass diese Patienten in besonderem Maße von einer Behandlung mit Dupilumab profitieren.

Patienten mit einem Eosinophilenwert ≥ 150 Zellen/ μ l Blut profitieren in der Domäne Emotionale Verfassung des AQLQ von der Dupilumab Behandlung. Auch Patienten mit einem FeNO ≥ 25 ppb profitieren besonders in der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation sowie im AQLQ (Gesamtscore sowie Domänen Symptome, Emotionale Verfassung und Umwelteinflüsse). Diese qualitativen Unterschiede zwischen den Subgruppen bei Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind jedoch bei keinen weiteren Endpunkten sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Bei der prozentualen Reduktion der OCS-Dosis ergibt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab bei Patienten mit OCS-Dosis zu Baseline ≤ 10 mg/Tag. Bei Patienten die zu Baseline eine OCS-Dosis von > 10 mg/Tag einnehmen ist der Effektschätzer gleichgerichtet, erreicht jedoch kein signifikantes Niveau. Dieser qualitative Unterschied ist lediglich bei dieser Auswertung, jedoch nicht bei anderen Endpunkten zur OCS-Reduktion, wie z.B. der absoluten Reduktion der OCS-Dosis, zu beobachten. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

In der Subgruppe Region zeigt sich, dass Patienten in westlichen Ländern besonders im AQLQ (Gesamtscore sowie die Domäne Symptome) profitieren. Hier ist ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab zu beobachten. Für die Veränderung der Notfallmedikation ergeben sich in der Subgruppe Region entgegengesetzte Effektschätzer, die jedoch jeweils, übereinstimmend mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation, kein signifikantes Niveau erreichen. Für den Anteil der Patienten mit ≥ 1 schweren Exazerbation ergeben sich in der Subgruppe Region gleichgerichtete Effektschätzer, die jedoch unterschiedliche Signifikanzniveaus erreichen. Während der Behandlungseffekt in der Region westliche Länder keine Signifikanz erreicht, zeigt das Ergebnis in den Regionen Osteuropa und Lateinamerika ein deutlich signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Dieser qualitative Unterschied ist jedoch in der Subgruppe Gebiet (Europa vs. Rest der Welt) nicht zu beobachten (vgl. Tabelle 4-120). Da die Unterschiede zwischen den Subgruppen lediglich bei einzelnen Endpunkten und nicht bei mehreren Endpunkten einer Endpunktkategorie sichtbar sind, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Besonders Patienten mit einem FEV1 $\geq 60\%$ zu Baseline profitieren von einer Behandlung mit Dupilumab. Sowohl in der Veränderung der EQ-5D VAS, des ACQ-5, als auch des AQLQ (Gesamtscore und alle Domänen) zeigt sich ein Vorteil unter Dupilumab Behandlung. Diese qualitativen Unterschiede zwischen den Subgruppen sind jedoch bei keinem weiteren Endpunkt sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Bei dem Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion bzw. dem Anteil der Patienten, die kein OCS mehr benötigen, zeigt sich ein deutlicher Behandlungseffekt zugunsten von Dupilumab bei Patienten mit einem FEV1 < 60%. Bei Patienten mit einem FEV1 ≥ 60% zu Baseline ist der Behandlungseffekt nicht detektierbar. Insbesondere bei Patienten, die bei Studienbeginn eine schlechte Lungenfunktion aufwiesen, konnte durch die Dupilumab-Behandlung eine maximal mögliche OCS-Reduktion, bzw. ein Absetzen der OCS-Behandlung erreicht werden. Diese qualitativen Unterschiede zwischen den Subgruppen sind jedoch bei keinen weiteren Endpunkten sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Neben Asthma ist Dupilumab auch zugelassen für Atopische Dermatitis. Die Subgruppenanalyse ergibt, dass Patienten mit Komorbidität einer atopischen Erkrankung besonders von einer Behandlung mit Dupilumab profitieren. Dies zeigt sich in den Endpunkten zur absoluten Reduktion der OCS-Dosis, sowie dem Anteil der Patienten mit mindestens einer Exazerbation und der Zeit bis zur ersten Exazerbation. Diese qualitativen Unterschiede zwischen den Subgruppen sind jedoch bei keinen weiteren Endpunkten sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-121: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der VENTURE-Studie (Gesamtpopulation): Stetige Endpunkte

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
VENTURE												
Gesamtpopulation												
Subgruppe EOS I												
Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0474)												
< 150 Zellen/µl	22	4,24 (1,33)	21	4,85 (1,48)	0,56 (0,23)	38	4,33 (1,20)	36	4,93 (1,21)	0,64 (0,18)	-0,08 [-0,66; 0,50]; 0,7772	-0,076 [-0,615; 0,462]
> 150 Zellen/µl	81	4,31 (1,59)	77	5,56 (1,24)	1,21 (0,12)	69	4,41 (1,43)	64	5,04 (1,25)	0,64 (0,13)	0,57 [0,22; 0,92]; 0,0017	0,535 [0,204; 0,866]
Subgruppe OCS-Dosis												
Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0340)												
≤ 10 mg/Tag	69	7,43 (2,10)	67	1,62 (2,85)	72,09 (6,37)	66	7,92 (2,17)	65	4,73 (4,49)	35,54 (6,13)	36,54 [20,54; 52,54] <,0001	0,789 [0,439; 1,139]
> 10 mg/Tag	34	17,50 (5,33)	34	6,10 (7,72)	64,00 (7,61)*	41	17,93 (5,86)	41	8,84 (8,75)	52,14 (6,73)*	11,86 [-7,96; 31,67]* 0,2366*	0,279 [-0,187; 0,746]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Alter I												
Veränderung des EQ-5D-VAS (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0039)												
< 40 Jahre	18	68,61 (21,17)	18	83,44 (15,94)	17,20 (4,07)	19	61,11 (25,63)	17	62,35 (16,22)	-4,24 (4,31)	21,44 [10,49; 32,39]; 0,0004	1,374 [0,672; 2,075]
≥ 40 Jahre	85	62,16 (16,84)	80	72,74 (16,73)	9,12 (1,74)	88	64,88 (16,21)	83	70,59 (17,33)	5,84 (1,60)	3,28 [-1,17; 7,72]; 0,1474	0,232 [-0,083; 0,546]
Veränderung des ACQ-5 (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0434)												
< 40 Jahre	18	2,86 (1,36)	18	1,18 (1,27)	-1,47 (0,25)	19	2,63 (1,19)	17	2,24 (1,25)	-0,29 (0,25)	-1,18 [-1,85; - 0,51]; 0,0010	-1,203 [- 1,882; -0,524]
≥ 40 Jahre	84	2,32 (1,20)	79	1,53 (1,20)	-0,93 (0,12)	88	2,57 (1,07)	82	1,95 (1,15)	-0,59 (0,12)	-0,34 [-0,67; - 0,01]; 0,0409	-0,324 [- 0,634; -0,013]
Region												
Veränderung der Notfallmedikation (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0499)												
Osteuropa	41	4,99 (4,49)	38	2,63 (2,56)	-2,33 (0,44)	50	5,84 (6,44)	50	4,26 (5,07)	-1,35 (0,39)	-0,99 [-2,13; 0,16] 0,0898	-0,365 [- 0,788; 0,058]
Latein- amerika	29	4,06 (4,40)	29	2,41 (2,47)	-1,49 (0,41)	28	3,79 (3,54)	27	3,26 (3,09)	-0,62 (0,41)	-0,88 [-2,01; 0,26] 0,1290	-0,405 [- 0,931; 0,122]
Westliche Länder	33	3,63 (4,07)	31	3,12 (5,12)	-0,60 (0,59)	29	4,49 (8,93)	28	2,54 (5,57)	-1,78 (0,58)	1,18 [-0,43; 2,79] 0,1480	0,375 [-0,137; 0,887]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Veränderung des AQLQ – Gesamtscore (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0268)												
Osteuropa	41	4,19 (1,04)	38	5,05 (1,15)	0,81 (0,15)	50	4,15 (1,09)	45	4,67 (1,00)	0,50 (0,13)	0,30 [-0,08; 0,68] 0,1159	0,342 [-0,086; 0,769]
Lateinamerika	29	4,60 (1,35)	29	5,35 (1,25)	0,73 (0,20)	28	4,39 (1,15)	27	5,26 (0,97)	0,76 (0,19)	-0,03 [-0,56; 0,49] 0,9080	-0,031 [- 0,567; 0,505]
Westliche Länder	33	4,41 (1,35)	31	5,61 (1,24)	1,09 (0,19)	29	4,53 (1,12)	28	4,86 (1,09)	0,27 (0,18)	0,81 [0,31; 1,32] 0,0022	0,837 [0,316; 1,359]
Veränderung des AQLQ – Symptome (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0111)												
Osteuropa	41	4,03 (1,17)	38	5,05 (1,23)	1,06 (0,17)	50	3,99 (1,22)	45	4,61 (1,08)	0,61 (0,15)	0,44 [0,02; 0,87] 0,0405	0,448 [0,020; 0,876]
Lateinamerika	29	4,73 (1,44)	29	5,47 (1,20)	0,78 (0,18)	28	4,44 (1,24)	27	5,41 (0,88)	0,85 (0,18)	-0,08 [-0,57; 0,41] 0,7506	-0,086 [- 0,624; 0,452]
Westliche Länder	33	4,32 (1,44)	31	5,57 (1,31)	1,15 (0,22)	29	4,50 (1,17)	28	4,75 (1,26)	0,20 (0,21)	0,95 [0,37; 1,53] 0,0018	0,857 [0,334; 1,380]
FEV1												
Veränderung des EQ-5D VAS (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0061)												
< 60%	71	62,01 (17,25)	67	71,43 (17,11)	8,26 (1,88)	69	60,20 (18,06)	63	68,05 (17,60)	6,77 (1,87)	1,49 [-3,47; 6,46]; 0,5522	0,104 [-0,242; 0,451]
≥ 60%	32	66,13 (18,70)	31	81,77 (14,73)	15,36 (2,88)	38	71,47 (16,11)	37	71,14 (16,97)	0,69 (2,48)	14,67 [7,40; 21,93]; 0,0002	0,998 [0,504; 1,492]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Veränderung des ACQ-5 (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0057)												
< 60%	70	2,52 (1,13)	66	1,75 (1,21)	-0,87 (0,13)	69	2,74 (1,00)	62	2,05 (1,12)	-0,67 (0,13)	-0,19 [-0,54; 0,16]; 0,2747	-0,190 [- 0,533; 0,153]
≥ 60%	32	2,18 (1,44)	31	0,85 (0,99)	-1,43 (0,20)	38	2,30 (1,20)	37	1,91 (1,25)	-0,36 (0,17)	-1,06 [-1,57; - 0,56]; <0,0001	-1,012 [- 1,496; -0,529]
Veränderung des AQLQ – Gesamtscore (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0031)												
< 60%	71	4,31 (1,15)	67	5,01 (1,18)	0,66 (0,12)	69	4,21 (1,11)	63	4,79 (1,08)	0,56 (0,12)	0,10 [-0,21; 0,41]; 0,5215	0,112 [-0,232; 0,456]
≥ 60%	32	4,52 (1,41)	31	5,97 (1,04)	1,46 (0,18)	38	4,50 (1,12)	37	5,03 (0,97)	0,49 (0,15)	0,97 [0,54; 1,40]; <0,0001	1,102 [0,612; 1,591]
Veränderung des AQLQ – Symptome (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0176)												
< 60%	71	4,19 (1,30)	67	5,04 (1,22)	0,83 (0,13)	69	4,11 (1,24)	63	4,76 (1,11)	0,63 (0,13)	0,20 [-0,12; 0,53]; 0,2209	0,214 [-0,130; 0,559]
≥ 60%	32	4,59 (1,46)	31	5,99 (1,09)	1,50 (0,21)	38	4,50 (1,17)	37	5,05 (1,14)	0,51 (0,17)	0,99 [0,49; 1,50]; 0,0002	0,958 [0,468; 1,447]
Veränderung des AQLQ – Einschränkung der Aktivität (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0019)												
< 60%	71	4,44 (1,12)	67	4,96 (1,27)	0,51 (0,13)	69	4,24 (1,08)	63	4,79 (1,17)	0,52 (0,13)	-0,01 [-0,35; 0,34]; 0,9642	-0,008 [- 0,353; 0,337]
≥ 60%	32	4,45 (1,51)	31	5,91 (1,10)	1,38 (0,19)	38	4,55 (1,12)	37	4,97 (1,08)	0,40 (0,16)	0,98 [0,50; 1,46]; 0,0001	1,000 [0,511; 1,489]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0150)												
< 60%	71	4,21 (1,41)	67	5,11 (1,32)	0,81 (0,14)	69	4,29 (1,37)	63	4,95 (1,38)	0,64 (0,14)	0,17 [-0,21; 0,54]; 0,3789	0,154 [-0,192; 0,500]
≥ 60%	32	4,49 (1,79)	31	6,04 (1,08)	1,45 (0,18)	38	4,55 (1,31)	37	5,08 (0,94)	0,48 (0,15)	0,97 [0,53; 1,42]; <0,0001	1,069 [0,579; 1,560]
Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0118)												
< 60%	71	4,46 (1,23)	67	4,93 (1,52)	0,40 (0,14)	69	4,34 (1,32)	63	4,72 (1,23)	0,43 (0,14)	-0,03 [-0,39; 0,33]; 0,8682	-0,029 [- 0,373; 0,315]
≥ 60%	32	4,50 (1,65)	31	6,01 (1,07)	1,52 (0,16)	38	4,32 (1,43)	37	5,08 (1,27)	0,70 (0,14)	0,82 [0,43; 1,22]; <0,0001	1,022 [0,532; 1,513]
Atopische Erkrankung												
Absolute Reduktion der OCS-Dosis (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0414)												
Ja	74	10,78 (5,60)	72	2,34 (3,47)	8,45 (0,66)	77	12,11 (6,60)	76	6,58 (7,14)	4,63 (0,61)	3,82 [2,16; 5,48]; <0,0001	0,755 [0,424; 1,086]
Nein	29	10,69 (6,71)	29	5,09 (8,33)	6,01 (1,28)*	30	10,83 (5,47)	30	5,67 (5,68)	5,65 (1,24)*	0,37 [-2,78; 3,51]* 0,8161*	0,061 [-0,463; 0,585]
FeNO												
Veränderung des AQLQ – Gesamtscore (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0266)												
< 25 ppb	44	4,20 (1,08)	44	4,88 (1,18)	0,59 (0,14)	46	4,48 (0,95)	43	5,03 (0,90)	0,57 (0,14)	0,02 [-0,35; 0,38]; 0,9255	0,020 [-0,410; 0,451]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
≥ 25 - < 50 ppb	33	4,63 (1,30)	30	5,72 (1,17)	1,20 (0,21)	28	4,05 (1,37)	27	4,66 (1,19)	0,47 (0,22)	0,73 [0,16; 1,30]; 0,0128	0,690 [0,153; 1,227]
≥ 50 ppb	24	4,44 (1,40)	22	5,72 (1,10)	1,08 (0,27)	29	4,42 (1,10)	26	4,90 (1,15)	0,37 (0,22)	0,71 [0,09; 1,33]; 0,0253	0,696 [0,090; 1,302]
Veränderung des AQLQ – Symptome (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0437)												
< 25 ppb	44	4,06 (1,26)	44	4,93 (1,19)	0,74 (0,15)	46	4,47 (1,03)	43	5,09 (0,94)	0,65 (0,14)	0,09 [-0,30; 0,47]; 0,6547	0,098 [-0,336; 0,532]
≥ 25 - < 50 ppb	33	4,67 (1,40)	30	5,74 (1,22)	1,30 (0,24)	28	4,01 (1,47)	27	4,59 (1,33)	0,46 (0,26)	0,84 [0,18; 1,50]; 0,0136	0,683 [0,147; 1,220]
≥ 50 ppb	24	4,38 (1,45)	22	5,69 (1,19)	1,20 (0,29)	29	4,27 (1,26)	26	4,86 (1,21)	0,45 (0,23)	0,74 [0,08; 1,41]; 0,0289	0,682 [0,073; 1,291]
Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0098)												
< 25 ppb	44	4,20 (1,45)	44	4,97 (1,31)	0,59 (0,16)	46	4,63 (1,22)	43	5,26 (1,03)	0,65 (0,16)	-0,06 [-0,48; 0,36]; 0,7733	-0,063 [- 0,497; 0,371]
≥ 25 - < 50 ppb	33	4,37 (1,59)	30	5,69 (1,37)	1,35 (0,24)	28	4,02 (1,56)	27	4,58 (1,36)	0,47 (0,25)	0,88 [0,26; 1,51]; 0,0066	0,748 [0,218; 1,279]
≥ 50 ppb	24	4,46 (1,68)	22	5,88 (1,05)	1,15 (0,29)	29	4,47 (1,31)	26	5,00 (1,32)	0,35 (0,24)	0,80 [0,12; 1,48]; 0,0229	0,707 [0,103; 1,311]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0389)												
< 25 ppb	44	4,36 (1,26)	44	4,74 (1,54)	0,42 (0,17)	46	4,29 (1,18)	43	4,83 (1,17)	0,63 (0,17)	-0,21 [-0,66; 0,25]; 0,3665	-0,195 [- 0,621; 0,232]
≥ 25 - < 50 ppb	33	4,65 (1,48)	30	5,78 (1,35)	1,21 (0,21)	28	4,03 (1,70)	27	4,69 (1,41)	0,62 (0,22)	0,58 [0,04; 1,13]; 0,0363	0,578 [0,038; 1,118]
≥ 50 ppb	24	4,55 (1,44)	22	5,73 (1,18)	0,75 (0,27)	29	4,73 (1,21)	26	5,03 (1,28)	0,29 (0,22)	0,46 [-0,18; 1,10]; 0,1516	0,449 [-0,171; 1,068]
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen. KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-122: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der VENTURE-Studie (Gesamtpopulation):
Raten Endpunkte

Studie	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]	Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert
	Dupilumab 300 mg			Placebo			Behandlungseffekt
VENTURE							
Gesamtpopulation							
Atopische Erkrankung							
Jährliche Rate schwere Exazerbationen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0393)							
Ja	74	18	0,522 [0,318; 0,856]	77	61	1,738 [1,326; 2,277]	0,300 [0,175; 0,514] <0,0001
Nein	29	13	0,647 [0,309; 1,356]	30	17	0,786 [0,380; 1,625]	0,824 [0,380; 1,786] 0,6175
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten							

Tabelle 4-123: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der DRI12544-Studie (Gesamtpopulation): Binäre Endpunkte

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a RRR [95%-KI]; p-Wert ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^c
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
VENTURE					
Gesamtpopulation					
% FEV1					
Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0131)					
< 60	71	36 (50,8)	69	13 (18,8)	5,25 [2,25; 12,26]; 0,0001 2,36 [1,36; 4,08]; 0,0022 0,31 [0,15; 0,47]; 0,0001
≥ 60	32	18 (57,1)	38	19 (50,0)	1,21 [0,42; 3,46]; 0,7213 1,14 [0,77; 1,69]; 0,5067 0,04 [-0,19; 0,27]; 0,7243
Anteil der Patienten, die kein OCS mehr benötigen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0097)					
< 60	71	36 (50,8)	69	13 (18,8)	6,48 [2,64; 15,93]; <0,0001 2,39 [1,36; 4,22]; 0,0025 0,38 [0,20; 0,56]; <0,0001
≥ 60	32	18 (57,1)	38	19 (50,0)	1,21 [0,42; 3,46]; 0,7213 1,14 [0,77; 1,69]; 0,5067 0,04 [-0,19; 0,27]; 0,7243
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a RR [95%-KI]; p-Wert ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^c
Region					
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schweren Exazerbation (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0387)					
Osteuropa	41	2 (4,9)	50	22 (44,0)	0,07 [0,01; 0,30] 0,0005 0,11 [0,03; 0,44] 0,0019 -39,12 [-54,59; -23,65] <0,0001
Latein-amerika	29	8 (27,6)	28	16 (57,1)	0,29 [0,09; 0,86] 0,0264 0,48 [0,25; 0,94] 0,0335 -29,56 [-54,61; -4,50] 0,0216
Westliche Länder	33	13 (39,4)	29	15 (51,7)	0,61 [0,22; 1,66] 0,3316 0,76 [0,44; 1,32] 0,3320 -12,33 [-37,51; 12,85] 0,3312
Atopische Erkrankung					
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schweren Exazerbation (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0093)					
Ja	74	13 (17,6)	77	43 (55,8)	0,17 [0,08; 0,36]; <0,0001 0,31 [0,18; 0,54]; <0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

					-38,28 [-52,47; -24,08]; <0,0001
Nein	29	10 (34,5)	30	10 (33,3)	1,05 [0,36; 3,09]; 0,9257 1,03 [0,51; 2,11]; 0,9257 1,15 [-23,54; 25,84]; 0,9260
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RR: Risk Ratio; RRR: Reversed Risk Ratio					

Tabelle 4-124: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der DRI12544-Studie (Gesamtpopulation): Zeit bis zum Ereignis-Analysen

Studie	Dupilumab 300 mg			Placebo			Behandlungseffekt HR [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	Median [95%-KI]	N	n (%)	Median [95%-KI]	
VENTURE							
Gesamtpopulation							
FeNO							
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation (Heterogenitäts-p-Wert =0,0414)							
< 25 ppb	44	12 (27,3)	NB [NB, NB]	46	20 (43,5)	NB [101,00; NB]	0,699 [0,334; 1,461]; 0,3409
≥ 25 - < 50 ppb	33	4 (12,1)	NB [NB, NB]	28	18 (64,3)	132,0 [70,00; NB]	0,102 [0,031; 0,332]; 0,0002
≥ 50 ppb	24	7 (29,2)	NB [149,00; NB]	29	14 (48,3)	NB [78,00; NB]	0,481 [0,186; 1,241]; 0,0002
Atopische Erkrankung							
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation (Heterogenitäts-p-Wert =0,0044)							
Ja	74	13 (17,6)	NB [NB, NB]	77	43 (55,8)	139,0 [101,00, NB]	0,235 [0,125, 0,441]; <0,0001
Nein	29	10 (34,5)	NB [141,00, NB]	30	10 (33,3)	NB [125,00, NB]	1,07 [0,428, 2,676]; 0,8853
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NB: nicht berechenbar							

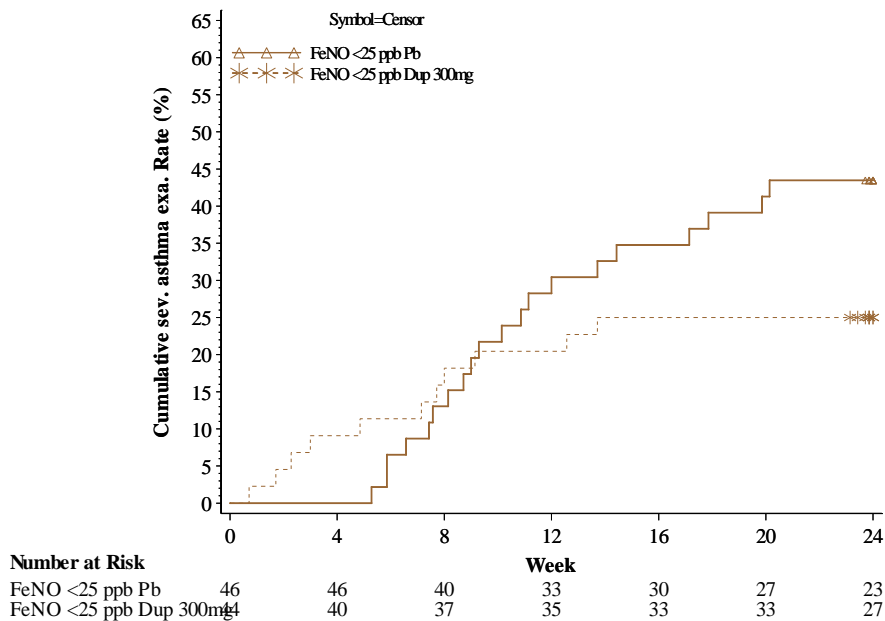


Abbildung 4-90: VENTURE-Studie (Gesamtpopulation). Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (< 25 ppb)

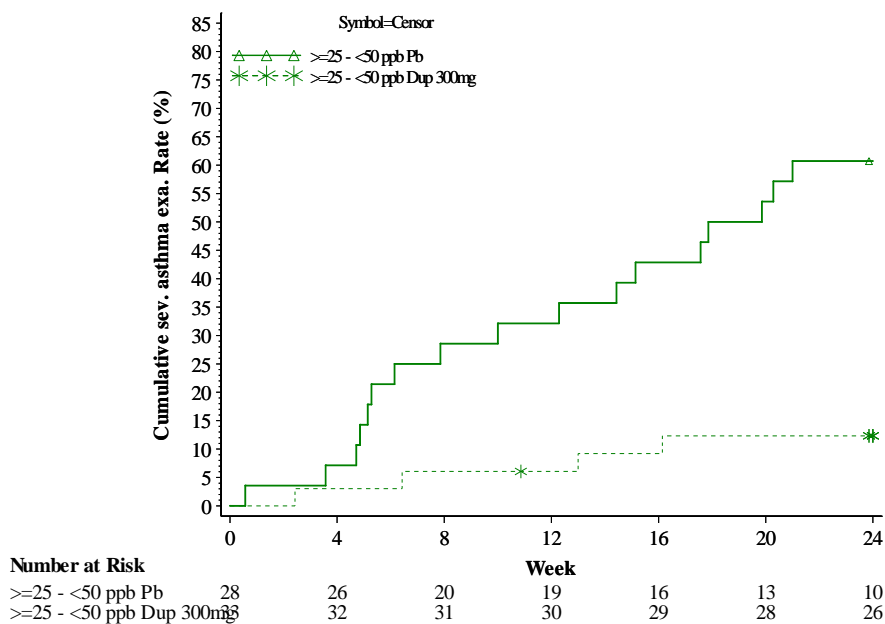


Abbildung 4-91: VENTURE-Studie (Gesamtpopulation). Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 25 ppb - < 50 ppb)

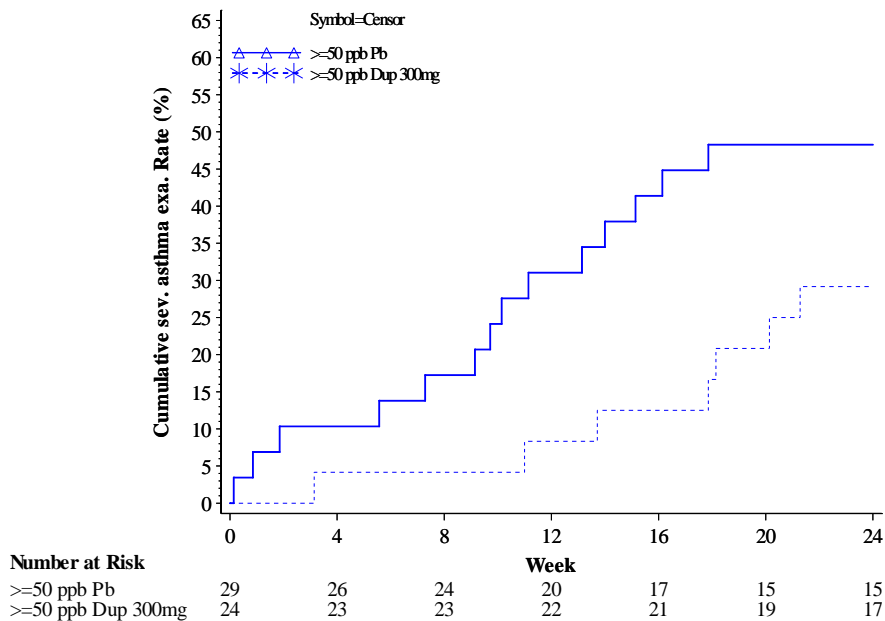


Abbildung 4-92: VENTURE-Studie (Gesamtpopulation). Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 50 ppb)

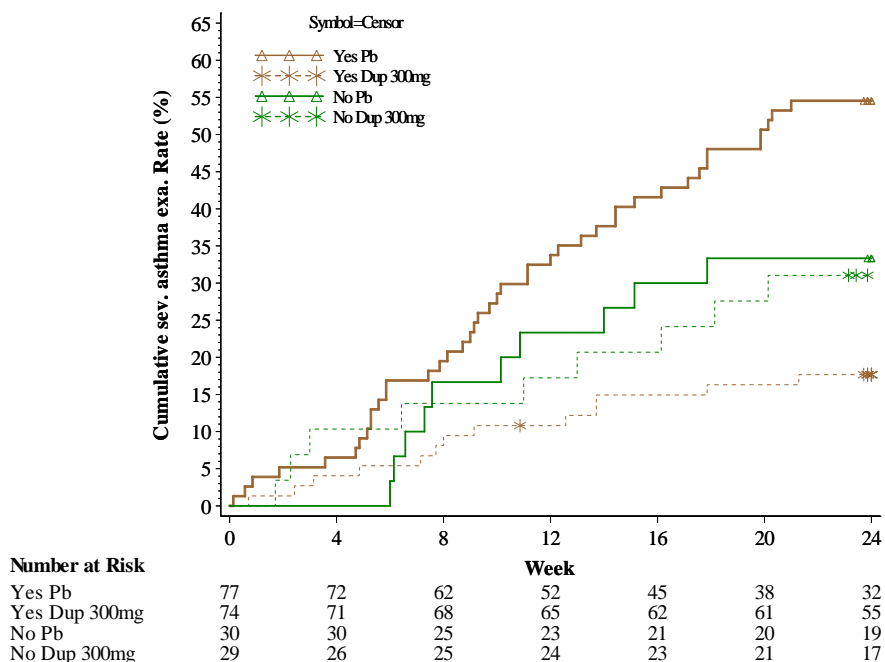


Abbildung 4-93: VENTURE-Studie (Gesamtpopulation). Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe Atopische Erkrankung (Ja vs. Nein)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.4.2 EOShigh-Teilpopulation

Tabelle 4-125: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die primären Endpunkte in der EOShigh-Teilpopulation – Teil 1 (VENTURE-Studie)

Subgruppe	EOS II	OCS-Dosis	Alter I	Geschlecht	Region	Gebiet	Rasse	FEV1	% FEV1
Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis	0,2425	0,4873	0,3241	0,6340	0,0288	0,3098	0,7602	0,4250	0,9199
Absolute Reduktion der OCS-Dosis	0,2572	0,2748	0,2258	0,9127	0,1455	0,7923	0,9012	0,7721	0,6174
Anteil der Patienten mit min. 50% OCS-Reduktion	0,6034	0,8014	0,0210	0,3360	0,2852	0,6662	0,5440	0,8735	0,7473
Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag	0,3523	0,6549	0,8882	0,7765	0,4303	0,7079	0,5068	0,9263	0,9406
Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion	0,4792	0,1655	0,6396	0,4604	0,5143	0,2235	0,8356	0,9188	0,1777
Anteil der Patienten die kein OCS mehr benötigen	0,3742	0,2591	0,7153	0,4142	0,4985	0,2508	0,8192	0,8488	0,1565
Subgruppe	ACQ-5	Gewicht	BMI	Raucher	Atopische Erkrankung	Alter bei Erkrankung	Asthma-exazerbationen	FeNO	
Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis	0,4892	0,3856	0,2489	0,6025	0,7467	0,4935	0,7677	0,5680	
Absolute Reduktion der OCS-Dosis	0,3690	0,4509	0,1529	0,8125	0,5366	0,2232	0,7389	0,6582	
Anteil der Patienten mit min. 50% OCS-Reduktion	0,5352	0,2708	0,4953	0,8050	0,4897	0,8579	0,8271	0,6105	
Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag	0,4502	0,2708	0,4953	0,9651	0,4244	0,8579	0,5812	0,6105	
Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion	0,2674	0,4726	0,8656	0,4178	0,4276	0,5624	0,2746	0,9787	
Anteil der Patienten die kein OCS mehr benötigen	0,3345	0,5603	0,9042	0,3734	0,4070	0,5812	0,3487	0,9860	

Tabelle 4-126: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die nicht primären Endpunkte in der EOShigh-Teilpopulation – Teil 2 (VENTURE-Studie)

	Alter I	Geschlecht	Region	Gebiet	% FEV1	Atopische Erkrankung	Asthma-exazerbationen	FeNO
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schweren Exazerbation	0,8397	0,9815	0,2267	0,6227	0,9756	0,1492	0,7397	0,0702
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schweren Exazerbation die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen	0,8027	0,5868	0,9524	0,7178	0,7998	0,6349	0,8076	0,0631
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation	0,6495	0,8737	0,2700	0,5496	0,8887	0,2390	0,6092	0,0287
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
FEV1	0,6763	0,0268	0,5428	0,2015	0,4860	0,5471	0,8446	0,8200
Veränderung der Notfallmedikation	0,4139	0,9116	0,4861	0,2530	0,6571	0,9852	0,8565	0,9924
Veränderung des nächtlichen Erwachens	0,9591	0,9638	0,9804	0,9827	0,9738	0,9681	0,8065	0,4953
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores	0,5051	0,8618	0,5844	0,7090	0,2001	0,4370	0,7747	0,4124

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Alter I	Geschlecht	Region	Gebiet	% FEV1	Atopische Erkrankung	Asthma-exazerbationen	FeNO
Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores	0,6196	0,1581	0,0999	0,7310	0,8506	0,4449	0,8294	0,1009
Anteil der Patienten mit Veränderung um $\geq 0,35$ im morgendlichen Asthmasymptomscore	0,5294	0,7080	0,2110	0,7735	0,5249	0,3438	0,8864	0,9994
Anteil der Patienten mit Veränderung um $\geq 0,35$ im abendlichen Asthmasymptomscore	0,2210	0,4599	0,2498	0,1949	0,2491	0,7846	0,4882	0,1311
Veränderung des EQ-5D-VAS	0,0006	0,8110	0,8742	0,5220	0,0857	0,9009	0,4780	0,6197
Veränderung des ACQ-5	0,0116	0,6315	0,0037	0,6300	0,0750	0,6043	0,7016	0,8134
Anteil der Patienten mit einer Zunahme um $\geq 0,5$	0,0633	0,2308	0,5515	0,3328	0,5719	0,8062	0,6389	0,9606
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma	0,2288	0,2782	0,4077	0,1331	0,5305	0,0998	0,4826	0,5751
Veränderung des AQLQ - Gesamtscore	0,0576	0,4192	0,0260	0,7593	0,0878	0,5994	0,4101	0,2469
Veränderung des AQLQ - Symptome	0,0878	0,3728	0,0130	0,6357	0,1646	0,4269	0,3218	0,6724
Veränderung des AQLQ – Einschränkung der Aktivität	0,0938	0,4777	0,0612	0,6571	0,0723	0,4592	0,4329	0,2301
Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung	0,1340	0,3895	0,2043	0,7950	0,1611	0,7561	0,7409	0,0211
Veränderung des AQLQ - Umwelteinflüsse	0,0410	0,7675	0,1476	0,8141	0,2339	0,9378	0,6355	0,1603
Anteil der Patienten mit einer Zunahme um $\geq 0,5$	0,9066	0,1270	0,2729	0,8036	0,6675	0,1702	0,5416	0,3142

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Alter I	Geschlecht	Region	Gebiet	% FEV1	Atopische Erkrankung	Asthma-exazerbationen	FeNO
Anteil der Patienten mit UE	0,9568	0,3171	0,3701	0,7100	0,4245	0,8308	0,7094	0,3996
Anteil der Patienten mit SUE	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Studienabbrüche aufgrund von UE	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

fett: Heterogenitätstest mit einem p-Wert unter 0,05. *kursiv:* Heterogenitätstest mit einem p-Wert unter 0,1.
 FEV1: Einsekundenkapazität; ACQ-5: Asthma Control Questionnaire 5-question Version; AQLQ: Asthma-Lebensqualitätsfragebogen; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; NB: Nicht berechnet aufgrund zu geringer Anzahl an Patienten oder Ereignissen in der Subgruppe

4.3.1.3.2.4.2.1 Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse – VENTURE (EOShigh-Teilpopulation)

Zusammenfassende Beschreibung der Subgruppenanalysen der VENTURE-Studie (EOShigh-Teilpopulation)

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen gleichgerichtete Effektschätzer auf, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind.

- Alter I bei dem Anteil der Patienten mit min. 50% OCS-Reduktion
- Alter I bei der Veränderung der EQ-5D VAS
- Alter I bei der Veränderung des ACQ-5
- Alter I bei der Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse
- Geschlecht bei der Veränderung des FEV1

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf, oder zeigen bei gleichgerichteten Effektschätzern ein unterschiedliches Signifikanzniveau. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert.

- FeNO bei der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation
- FeNO bei der Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung
- Region bei der prozentualen Reduktion der OCS-Dosis
- Region bei der Veränderung des ACQ-5
- Region bei der Veränderung des AQLQ – Gesamtscore
- Region bei der Veränderung des AQLQ - Symptomscore

Das Anwendungsgebiet von Dupilumab umfasst Patienten mit Asthma mit Typ-2-Inflammation, charakterisiert durch erhöhte Eosinophile und/oder erhöhtes FeNO. In der Subgruppenanalyse der VENTURE-Studie wird deutlich, dass diese Patienten in besonderem Maße von einer Behandlung mit Dupilumab profitieren.

Patienten der EOShigh-Teilpopulation, die einen FeNO von ≥ 25 ppb bis < 50 ppb aufweisen zeigen eine deutliche Verbesserung in der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation. Bei Patienten mit einem FeNO ≥ 50 ppb ist der Trend ebenfalls zu verzeichnen, erreicht jedoch keine Signifikanz. Dieser qualitative Unterschied zwischen den Subgruppen ist bei keinem weiteren Endpunkt. Außerdem weisen Patienten mit einem FeNO ≥ 25 ppb in der Domäne Emotionale Verfassung des AQLQ eine deutliche Verbesserung auf. Dieser qualitative Unterschied zwischen den Subgruppen ist jedoch bei keiner weiteren Domäne, bzw. im Gesamtscore des AQLQ sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

In der Subgruppe Region ergibt sich bei der prozentualen Reduktion der OCS-Dosis bei gleichgerichteten Effektschätzern ein unterschiedliches Signifikanzniveau. Während in

westlichen Ländern ein deutlich signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab erreicht wird, ist der Effekt in Osteuropa knapp signifikant und in Lateinamerika nicht signifikant. Dieser qualitative Unterschied ist lediglich bei diesem Endpunkt, jedoch nicht bei anderen Endpunkten zur OCS-Reduktion, wie z.B. der absoluten Reduktion der OCS-Dosis, zu beobachten. Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Besonders Patienten in der Region westliche Länder profitieren in Endpunkten zur Lebensqualität von einer Behandlung mit Dupilumab. Sowohl in der Veränderung des ACQ-5, als auch des AQLQ (Gesamtscore sowie Domäne Symptome) zeigt sich ein signifikanter Vorteil unter Dupilumab Behandlung. Diese qualitativen Unterschiede zwischen den Subgruppen sind jedoch bei keinem weiteren Endpunkt sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-127: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der VENTURE-Studie (EOShigh-Teilpopulation): Stetige Endpunkte

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
VENTURE												
Gesamtpopulation												
Alter I												
Veränderung des EQ-5D-VAS (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0006)												
< 40 Jahre	13	67,62 (24,20)	13	88,31 (10,48)	23,91 (3,92)	16	59,75 (27,11)	14	61,00 (16,34)	-2,67 (3,72)	26,58 [15,48, 37,68]; <0,0001	1,919 [1,118, 2,720]
≥ 40 Jahre	68	63,12 (16,99)	64	74,38 (16,52)	10,32 (1,90)	53	64,64 (15,85)	50	71,78 (17,39)	7,36 (2,12)	2,97 [-2,50, 8,43]; 0,2843	0,202 [-0,170, 0,573]
Veränderung des ACQ-5 (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0116)												
< 40 Jahre	13	2,82 (1,46)	13	0,88 (0,93)	-1,83 (0,22)	16	2,56 (1,26)	14	2,29 (1,26)	-0,40 (0,20)	-1,43 [-2,04, -0,82]; <0,0001	-1,838 [-2,622, -1,054]
≥ 40 Jahre	67	2,24 (1,18)	63	1,46 (1,20)	-0,85 (0,14)	53	2,46 (1,22)	49	1,91 (1,26)	-0,52 (0,15)	-0,34 [-0,74, 0,07]; 0,1040	-0,306 [-0,677, 0,064]
Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0410)												
< 40 Jahre	13	4,33 (1,37)	13	6,06 (0,82)	1,66 (0,21)	16	4,36 (1,52)	14	4,91 (1,32)	0,60 (0,20)	1,06 [0,47, 1,66]; 0,0012	1,420 [0,624, 2,216]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
≥ 40 Jahre	68	4,51 (1,37)	64	5,26 (1,49)	0,76 (0,13)	53	4,49 (1,32)	50	5,00 (1,17)	0,56 (0,15)	0,20 [-0,18, 0,58]; 0,2977	0,195 [-0,175, 0,565]
Geschlecht												
Veränderung des FEV1 (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0268)												
Männlich	30	1,72 (0,54)	28	1,94 (0,64)	0,19 (0,11)	25	2,07 (0,65)	25	2,21 (0,77)	0,16 (0,13)	0,03 [-0,30, 0,37]; 0,8484	0,057 [-0,541, 0,655]
Weiblich	51	1,46 (0,53)	48	1,87 (0,58)	0,39 (0,06)	44	1,45 (0,45)	41	1,45 (0,50)	0,03 (0,07)	0,36 [0,18, 0,54]; 0,0001	0,827 [0,413, 1,242]
Region												
Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0288)												
Osteuropa	32	10,16 (5,75)	31	2,10 (3,54)	78,26 (7,16)	33	10,83 (6,55)	33	4,47 (5,11)	58,69 (6,95)	19,57 [0,00; 39,13] 0,0499	0,507 [0,012; 1,001]
Lateinamerika	23	11,52 (6,38)	23	3,15 (4,54)	71,85 (9,38)*	18	10,14 (4,49)	18	5,00 (6,30)	56,01 (10,62)*	15,84 [-12,96; 44,64]* 0,2724*	0,346 [-0,283; 0,975]
Westliche Länder	26	10,67 (6,23)	26	9,44 (8,25)	78,09 (8,30)*	18	12,36 (6,78)	18	3,13 (5,40)	20,58 (9,99)*	57,50 [31,17; 83,84]* <,0001*	1,339 [0,726; 1,952]
Veränderung des ACQ-5 (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0037)												

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
Osteuropa	32	2,56 (1,02)	30	1,75 (1,18)	-0,80 (0,21)	33	2,78 (1,13)	29	2,14 (1,30)	-0,63 (0,20)	-0,17 [-0,74; 0,40] 0,5480	-0,152 [- 0,654; 0,351]
Lateiname rika	23	2,05 (1,17)	23	1,34 (1,14)	-0,76 (0,18)	18	2,27 (1,23)	17	1,61 (0,77)	-0,61 (0,21)	-0,15 [-0,69; 0,39] 0,5763	-0,177 [- 0,812; 0,459]
Westliche Länder	25	2,31 (1,52)	23	0,87 (1,05)	-1,36 (0,24)	18	2,17 (1,31)	17	2,12 (1,54)	0,06 (0,27)	-1,42 [-2,14; - 0,69] 0,0003	-1,236 [- 1,868; -0,604]
Veränderung des AQLQ – Gesamtscore (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0260)												
Osteuropa	32	4,29 (1,08)	30	5,13 (1,20)	0,85 (0,18)	33	4,22 (1,17)	30	4,75 (1,02)	0,51 (0,17)	0,34 [-0,14; 0,82] 0,1648	0,352 [-0,149; 0,852]
Lateiname rika	23	4,40 (1,40)	23	5,33 (1,22)	0,87 (0,19)	18	4,41 (1,26)	17	5,27 (0,92)	0,77 (0,23)	0,10 [-0,49; 0,69] 0,7398	0,105 [-0,531; 0,742]
Westliche Länder	26	4,57 (1,34)	24	5,91 (1,06)	1,34 (0,21)	18	4,60 (1,21)	17	4,87 (1,26)	0,21 (0,24)	1,13 [0,49; 1,78] 0,0010	1,108 [0,477; 1,738]
Veränderung des AQLQ – Symptome (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0130)												
Osteuropa	32	4,15 (1,21)	30	5,11 (1,31)	1,00 (0,20)	33	4,05 (1,29)	30	4,67 (1,14)	0,59 (0,19)	0,41 [-0,12; 0,95] 0,1293	0,385 [-0,116; 0,885]
Lateiname rika	23	4,58 (1,53)	23	5,47 (1,20)	0,85 (0,18)	18	4,49 (1,38)	17	5,39 (0,87)	0,77 (0,22)	0,07 [-0,49; 0,63] 0,7958	0,082 [-0,556; 0,720]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	Baseline		Analysezeitpunkt		Veränderung MW(SE)	MWD [95%-KI] p-Wert	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
	Dupilumab 300 mg					Placebo					Behandlungseffekt	
Westliche Länder	26	4,44 (1,46)	24	5,86 (1,06)	1,43 (0,23)	18	4,55 (1,27)	17	4,72 (1,49)	0,10 (0,27)	1,33 [0,60; 2,05] 0,0006	1,162 [0,530; 1,794]
FeNO												
Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0211)												
< 25 ppb	32	4,23 (1,56)	32	5,11 (1,31)	0,81 (0,17)	25	4,65 (1,21)	24	5,29 (0,85)	0,75 (0,19)	0,06 [-0,43, 0,54]; 0,8149	0,063 [-0,476, 0,602]
≥ 25 - < 50 ppb	27	4,39 (1,60)	24	5,85 (1,14)	1,68 (0,23)	22	3,95 (1,64)	21	4,53 (1,42)	0,59 (0,25)	1,09 [0,41, 1,78]; 0,0024	0,959 [0,361, 1,557]
≥ 50 ppb	22	4,35 (1,69)	21	5,91 (1,06)	1,51 (0,27)	21	4,63 (1,41)	18	5,18 (1,35)	0,55 (0,28)	0,96 [0,24, 1,69]; 0,0108	0,864 [0,211, 1,517]
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen. * Berechnet mithilfe eines ANCOVA-Modells. Das Modell beinhaltet die prozentuale Reduktion der OCS-Dosierung zu Woche 24 als Response-Variable und die Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosierung zu Baseline, Region und Baseline-Eosinophilen-Subgruppe (<0.15, ≥0.15 Giga/L) als unabhängige Variablen. KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl der Patienten; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung												

Tabelle 4-128: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der VENTURE-Studie (EOShigh-Teilpopulation): Binäre Endpunkte

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a RRR [95%-KI]; p-Wert ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^c
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
VENTURE					
EOShigh-Teilpopulation					
Alter I					
Anteil der Patienten mit min. 50% OCS-Reduktion (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0210)					
< 40 Jahre	13	0 (0)	16	7 (43,8)	8,681x10 ¹¹ [8,681x10 ¹¹ , 8,681x10 ¹¹]; NE 1,25 [1,25, 1,25]; NE NE [NE, NE]; NE
≥ 40 Jahre	68	14 (19,9)	53	24 (45,3)	3,66 [1,55, 8,63]; 0,0030 1,39 [1,05, 1,85]; 0,0210 0,23 [0,07, 0,40]; 0,0063
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz (Angabe in Prozentpunkten); RRR: Reversed Risk Ratio					

Tabelle 4-129: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der VENTURE-Studie (EOShigh-Teilpopulation): Zeit bis zum Ereignis-Analysen

Studie	Dupilumab 300 mg			Placebo			Behandlungseffekt
	N	n (%)	Median [95%-KI]	N	n (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert
VENTURE							
EOShigh-Teilpopulation							
FeNO							
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation (Heterogenitäts-p-Wert =0,0287)							
< 25 ppb	32	9 (28,1)	NB [170,00; NB]	25	8 (32,0)	NB [141,00; NB]	1,029 [0,388; 2,73] 0,9536
≥ 25 - < 50 ppb	27	3 (11,1)	NB [NB; NB]	22	14 (63,6)	132,0 [55,00; NB]	0,085 [0,021; 0,341] 0,0005
≥ 50 ppb	22	6 (27,3)	NB [149,00; NB]	21	10 (47,6)	NB [71,00; NB]	0,404 [0,141; 1,159] 0,0919
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen.							
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NB: nicht berechenbar							

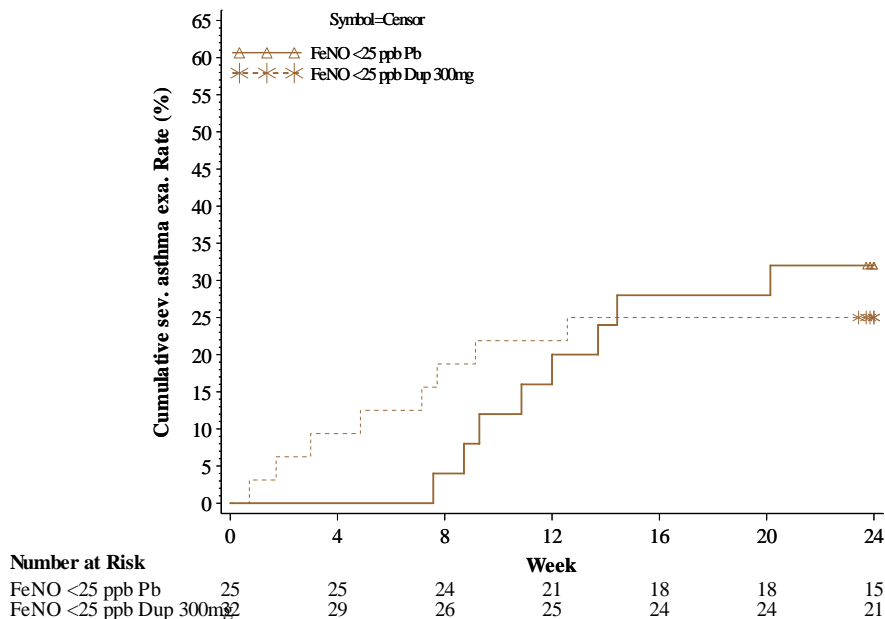


Abbildung 4-94: VENTURE-Studie (EOShigh-Teilpopulation). Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (< 25 ppb)

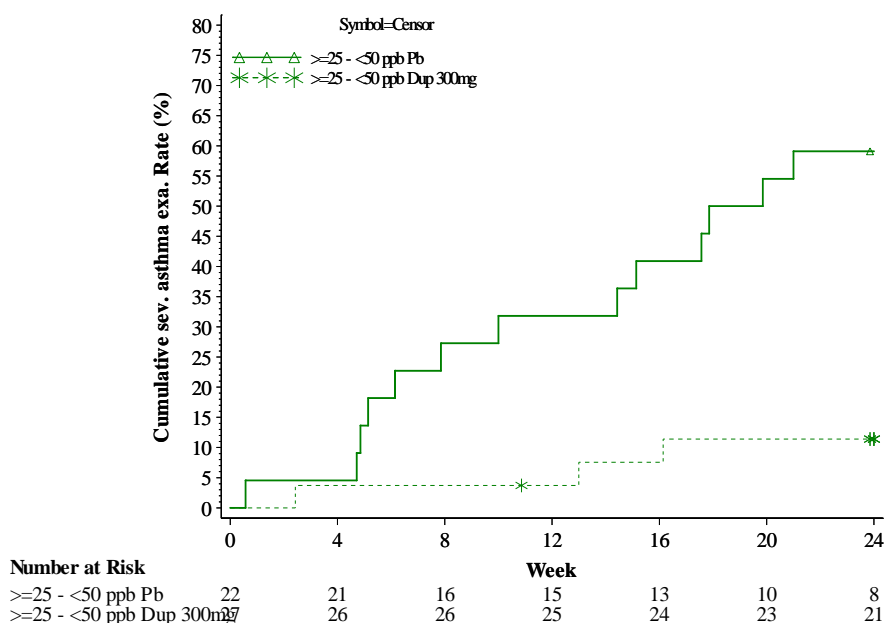


Abbildung 4-95: VENTURE-Studie (EOShigh-Teilpopulation). Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 25 ppb - < 50 ppb)

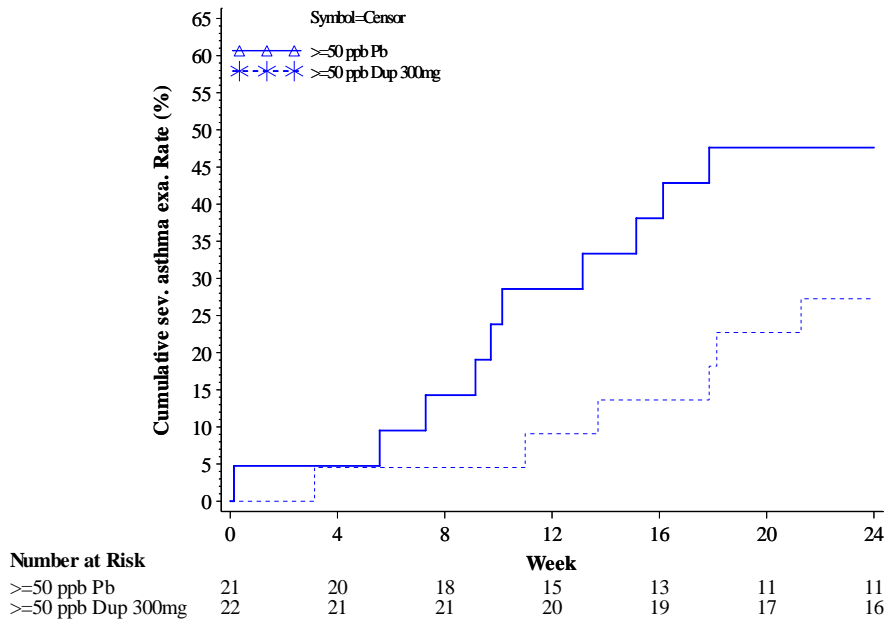


Abbildung 4-96: VENTURE-Studie (EOShigh-Teilpopulation). Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation; Dupilumab-Gruppe versus Placebo. Subgruppe FeNO (≥ 50 ppb)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.4.3 FeNOhigh-Teilpopulation

Tabelle 4-130: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die primären Endpunkte in der FeNOhigh-Teilpopulation – Teil 1 (VENTURE-Studie)

Subgruppe	EOS I	EOS II	OCS-Dosis	Alter I	Geschlecht	Region	Gebiet	FEV1
Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis	0,9032	0,2605	0,1105	0,2802	0,2743	0,5300	0,3011	0,8485
Absolute Reduktion der OCS-Dosis	0,5314	0,2198	0,9861	0,5395	0,4030	0,5323	0,4798	0,9210
Anteil der Patienten mit min. 50% OCS-Reduktion	0,9606	0,7043	0,7332	0,8629	0,5988	NB	0,7968	0,9472
Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag	0,7113	0,5894	0,5576	0,4650	0,9550	0,8675	0,8948	0,8542
Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion	0,6398	0,8427	0,4562	0,3762	0,8330	0,9261	0,8149	0,9599
Anteil der Patienten die kein OCS mehr benötigen	0,6485	0,7703	0,6578	0,4237	0,9101	0,9041	0,6556	0,8163
Subgruppe	% FEV1	ACQ-5	Gewicht	BMI	Raucher	Atopische Erkrankung	Alter bei Erkrankung	Asthma-exazerbationen
Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis	0,4824	0,8923	0,1143	0,2394	0,7866	0,7501	0,7999	0,5404
Absolute Reduktion der OCS-Dosis	0,2150	0,7022	0,5609	0,6622	0,7954	0,1451	0,2649	0,9624
Anteil der Patienten mit min. 50% OCS-Reduktion	0,9776	0,9137	0,6869	0,8459	0,9964	0,8154	0,8340	0,7714
Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag	0,4538	0,9709	0,4272	0,3958	0,8869	0,4525	0,8070	0,7277
Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion	0,0451	0,6919	0,3271	0,3451	0,6694	0,1863	0,9275	0,6875
Anteil der Patienten die kein OCS mehr benötigen	0,0430	0,6297	0,3842	0,3676	0,6182	0,2113	0,9268	0,7557

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-131: Übersicht über die Heterogenitäts-p-Werte für die nicht primären Endpunkte in der FeNOhigh-Teilpopulation – Teil 2 (VENTURE-Studie)

	EOS I	Alter I	Geschlecht	Region	Gebiet	% FEV1	Atopische Erkrankung	Asthma-exazerbationen
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schweren Exazerbation	0,6985	0,1052	0,5224	0,1010	0,7085	0,1786	0,1424	0,9824
Anteil der Patienten mit ≥ 1 schweren Exazerbation die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen	0,8802	0,4697	0,3937	0,2707	0,7202	0,3019	0,3369	0,8431
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation	0,8698	0,1873	0,2163	0,1458	0,7606	0,2191	0,0929	0,9588
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veränderung des FEV1	0,8475	0,8836	0,4207	0,9487	0,2965	0,3858	0,3082	0,8851
Veränderung der Notfallmedikation	0,5527	0,2753	0,7610	0,4398	0,9689	0,6371	0,3435	0,3577
Veränderung des nächtlichen Erwachens	0,9167	0,3952	0,3459	0,8053	0,9183	0,5156	0,8852	0,7772
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores	0,8737	0,5602	0,7217	0,7725	0,3056	0,5617	0,5489	0,7077
Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores	0,6785	0,8429	0,9853	0,5999	0,3114	0,8555	0,8817	0,7402

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EOS I	Alter I	Geschlecht	Region	Gebiet	% FEV1	Atopische Erkrankung	Asthma-exazerbationen
Anteil der Patienten mit Veränderung um $\geq 0,35$ im morgendlichen Asthmasymptomscore	0,3648	0,7996	0,3199	0,7538	0,4929	0,4078	0,7219	0,8623
Anteil der Patienten mit Veränderung um $\geq 0,35$ im abendlichen Asthmasymptomscore	0,7102	0,3816	0,1313	0,2900	0,1077	0,2846	<0,0001	0,4520
Veränderung des EQ-5D-VAS	0,6335	0,1433	0,8087	0,9683	0,5273	0,1131	0,4159	0,3469
Veränderung des ACQ-5	0,7247	0,3855	0,6707	0,4682	0,8683	0,0652	0,8236	0,7004
Anteil der Patienten mit einer Zunahme um $\geq 0,5$	0,6012	0,3558	0,6233	0,9397	0,6460	0,3567	0,6271	0,6050
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma	0,6074	0,8018	0,7729	0,7200	0,3003	0,3762	0,4660	0,5064
Veränderung des AQLQ - Gesamtscore	0,6733	0,4711	0,8295	0,2790	0,5807	0,1185	0,7842	0,5738
Veränderung des AQLQ - Symptome	0,5915	0,6299	0,9372	0,2464	0,9248	0,2345	0,6449	0,9834
Veränderung des AQLQ – Einschränkung der Aktivität	0,5692	0,6865	0,5716	0,2312	0,6051	0,0569	0,6503	0,8293
Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung	0,0629	0,3728	0,5254	0,5598	0,2677	0,2296	0,4739	0,0934
Veränderung des AQLQ - Umwelteinflüsse	0,5136	0,1415	0,9808	0,3093	0,3249	0,3374	0,8817	0,1297
Anteil der Patienten mit einer Zunahme um $\geq 0,5$	0,9535	0,6839	0,4934	0,4141	0,7388	0,5558	0,5761	0,6653
Anteil der Patienten mit UE	0,2160	0,2627	0,5321	0,5757	0,6875	0,5024	0,8312	0,8236
Anteil der Patienten mit SUE	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Studienabbrüche aufgrund von UE	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	EOS I	Alter I	Geschlecht	Region	Gebiet	% FEV1	Atopische Erkrankung	Asthma-exazerbationen
<p>fett: Heterogenitätstest mit einem p-Wert unter 0,05. <i>kursiv:</i> Heterogenitätstest mit einem p-Wert unter 0,1. FEV1: Einsekundenkapazität; ACQ-5: Asthma Control Questionnaire 5-question Version; AQLQ: Asthma-Lebensqualitätsfragebogen; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse NB: Nicht berechnet aufgrund zu geringer Anzahl an Patienten oder Ereignissen in der Subgruppe</p>								

4.3.1.3.2.4.3.1 Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse – VENTURE (FeNO-Teilpopulation)

Zusammenfassende Beschreibung der Subgruppenanalysen der VENTURE-Studie (FeNOhigh-Teilpopulation)

Für folgende Subgruppenanalyse mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen gleichgerichtete Effektschätzer auf, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind.

- Atopische Erkrankung bei dem Anteil der Patienten mit Veränderung um $\geq 0,35$ im abendlichen Asthmasymptomscore

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf, oder zeigen bei gleichgerichteten Effektschätzern ein unterschiedliches Signifikanzniveau. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert.

- % FEV1 bei dem Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion
- % FEV1 bei dem Anteil der Patienten, die kein OCS mehr benötigen

Analog zur Gesamtpopulation zeigt sich auch in der FeNOhigh-Teilpopulation bei dem Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion bzw. dem Anteil der Patienten, die kein OCS mehr benötigen, ein deutlicher Behandlungseffekt zugunsten von Dupilumab bei Patienten mit einem FEV1 < 60%. Bei Patienten mit einem FEV1 $\geq 60\%$ zu Baseline ist der Behandlungseffekt nicht detektierbar. Insbesondere Patienten, die bei Studienbeginn eine schlechte Lungenfunktion aufwiesen, konnte durch die Dupilumab Behandlung eine maximal mögliche OCS-Reduktion, bzw. ein Absetzen der OCS-Behandlung erreicht werden. Diese qualitativen Unterschiede zwischen den Subgruppen sind jedoch bei keinen weiteren Endpunkten sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4 -132: Detailanalyse der Subgruppen mit signifikantem Heterogenitäts-p-Wert in der VENTURE-Studie (FeNOhigh-Teilpopulation): Binäre Endpunkte

Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a RRR [95%-KI]; p-Wert ^b RD [95%-KI]; p-Wert ^c
	Dupilumab 300 mg		Placebo		Behandlungseffekt
VENTURE					
FeNOhigh-Teilpopulation					
% FEV1					
Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0451)					
< 60%	32	(53,4)	36	(16,7)	7,80 [2,08; 29,23]; 0,0023 0,36 [0,16; 0,83]; 0,0158 0,39 [0,11; 0,66]; 0,0057
≥ 60%	25	(53,1)	21	(52,4)	0,99 [0,28; 3,44]; 0,9831 0,96 [0,55; 1,66]; 0,8708 -0,02 [-0,30; 0,26]; 0,9060
Anteil der Patienten die kein OCS mehr benötigen (Heterogenitäts-p-Wert = 0,0430)					
< 60%	32	(53,4)	35	(14,3)	14,65 [2,87; 74,89]; 0,0013 NB 0,43 [0,12; 0,74]; 0,0065
≥ 60%	25	(53,1)	21	(52,4)	0,99 [0,28; 3,44]; 0,9831 0,96 [0,55; 1,66]; 0,8708 -0,02 [-0,30; 0,26]; 0,9060
Atopische Erkrankung					
Anteil der Patienten mit Veränderung um ≥ 0,35 im abendlichen Asthmasymptomscore (Heterogenitäts-p-Wert <0,0001)					
Ja	38	21 (55,3)	46	20 (43,5)	2,59 [0,87; 7,75]; 0,0877 0,63 [0,36; 1,11]; 0,1110 20,16 [-4,14; 44,46]; 0,1027
Nein	19	11 (57,9)	11	4 (36,4)	47,79 [0,22; 10152,59]; 0,1491 0,88 [0,09; 8,50]; 0,9115 16,15 [-65,38; 97,68]; 0,6857
Methodische Durchführung der Analysen analog zu den primären Analysen.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RRR: Reversed Risk Ratio					

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.

Mortalität

DRI12544

In keinem der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme trat ein Todesfall auf. In der hier nicht relevanten Dupilumab Gruppe 3 (300 mg, vierwöchentliche Verabreichung) starben zwei Patienten. An Tag 62 starb ein Patient aufgrund von akutem Herzversagen; an Tag 289 starb ein Patient aufgrund eines schweren, metastasierenden Magenkarzinoms und einer schweren bilateralen Pneumonie und akutem Cor Pulmonale. Die Ursachen der Todesfälle waren nicht auf die Studienmedikation zurückzuführen.

QUEST

In der hier dargestellten ICShigh-Population verstarb ein Patient unter Dupilumab-Behandlung (200 mg, zweiwöchentliche Verabreichung) aufgrund einer Lungenembolie an Tag 354. In der Placebo-Gruppe 2 (zweiwöchentliche Verabreichung) wurden insgesamt drei Todesfälle beobachtet, davon einer in der ICShigh-Population. Die Ursachen der Todesfälle waren Suizid (Tag 92), anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (Tag 204) sowie eine Lungenembolie (Tag 179). In der Dupilumab Gruppe 1, die für die Nutzenbewertung nicht relevant ist (300 mg, zweiwöchentliche Verabreichung), verstarben insgesamt fünf Patienten. Die Gründe waren akutes Herzversagen (Tag 124), Atemwegsbeschwerden und Herzversagen (Tag 125), akuter myokardialer Infarkt (Tag 159), multiples Organversagen (Tag 165) sowie hämorrhagische nekrotische Pankreatitis und abdominale Sepsis (Tag 350). Die Ursachen der Todesfälle waren nicht auf die Studienmedikation zurückzuführen.

VENTURE

Es wurden keine Todesfälle beobachtet.

Morbidität

OCS-Reduktion

VENTURE

Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle

Die Auswertung der prozentualen OCS-Reduktion ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (siehe Tabelle 4-25). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen. Das Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt dabei den Wert 0,2 aus, sodass der Effektschätzer in einem klinisch relevanten Bereich liegt.

Absolute Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle

Die Auswertung der absoluten OCS-Reduktion ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (siehe Tabelle 4-29). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab in der Gesamtpopulation, sowie in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen. In beiden Populationen schließt das Konfidenzintervall den Wert 0,2 aus. Demnach handelt es sich um einen klinisch relevanten Effekt.

Anteil der Patienten mit mindestens 50% OCS-Reduktion

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens 50% OCS-Reduktion ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (siehe Tabelle 4-30). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab in der Gesamtpopulation, der EOShigh-Teilpopulation, sowie der FeNOhigh-Teilpopulation.

Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle

Die Auswertung des Anteils der Patienten, bei denen die OCS-Dosis auf < 5 mg/Tag gesenkt werden konnte, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (siehe Tabelle 4-32). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab in der Gesamtpopulation, der EOShigh-Teilpopulation, sowie der FeNOhigh-Teilpopulation.

Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle

Die Auswertung des Anteils der Patienten, die die maximal mögliche OCS-Reduktion erfahren, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der

Kontrolle (siehe Tabelle 4-34). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab in der Gesamtpopulation, der EOShigh-, sowie der FeNOhigh-Teilpopulation.

Anteil der Patienten, die bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle kein OCS mehr benötigen (OCS-Reduktion um 100%)

Die Auswertung des Anteils der Patienten, die kein OCS mehr benötigen, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (siehe Tabelle 4-35). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab in der Gesamtpopulation, der EOShigh-, sowie der FeNOhigh-Teilpopulation.

Asthmaexazerbationen

Jährliche Rate schwerer Exazerbationen

DRI12544

Die Auswertung der jährlichen Rate der schweren Exazerbationen ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-38). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

QUEST

Die Auswertung der jährlichen Rate der schweren Exazerbationen ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-38). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Analyse nach 52-wöchiger Behandlungszeit bestätigt diese Ergebnisse. In der ICShigh-Population ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

VENTURE

Die Auswertung der jährlichen Rate der schweren Exazerbationen ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-38). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Jährliche Rate schwerer Exazerbationen die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern

DRI12544

Die Auswertung der jährlichen Rate der schweren Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-40).

QUEST

Die Auswertung der jährlichen Rate der schweren Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-40).

Meta-Analyse

Die Meta-Analyse der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern, zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-3). Die Einzelstudien zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe.

VENTURE

Die Auswertung der jährlichen Rate der schweren Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh und FeNOhigh-Teilpopulationen keinen statistischen Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-40).

Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation

DRI12544

Die Auswertung Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-41). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

QUEST

Die Auswertung Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der

Kontrolle (Tabelle 4-41). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Analyse nach 52-wöchiger Behandlungszeit bestätigt die Ergebnisse der ICShigh-Population. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Meta-Analyse

Die Meta-Analyse der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine heterogene Datenlage (Abbildung 4-9). Die Meta-Analyse kann daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

VENTURE

Die Auswertung Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh und FeNOhigh-Teilpopulationen einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-41). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert

DRI12544

Die Auswertung der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistischen Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-42).

QUEST

Die Auswertung der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, ergibt sowohl nach 24-wöchiger, als auch nach 52-wöchiger Behandlungszeit keinen statistischen Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-42).

Meta-Analyse

Die Meta-Analyse der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern, zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-15). Die Einzelstudienresultate zeigen zum Zeitpunkt 24 Wochen jeweils einen numerischen

Vorteil, jedoch keinen signifikanten Behandlungsunterschied von Dupilumab im Vergleich zur Kontrolle. Die Meta-Analyse der beiden Studien liefert ein knapp nicht signifikantes Ergebnis.

VENTURE

Die Auswertung der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh und FeNOhigh-Teilpopulationen keinen statistischen Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-42).

Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation

DRI12544

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-43). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

QUEST

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-43). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Die Analyse nach 52-wöchiger Behandlungszeit bestätigt diese Ergebnisse in der ICShigh-Population. Hier ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine heterogene Datenlage (Abbildung 4-16, Abbildung 4-17 und Abbildung 4-18). Die Meta-Analyse kann daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

VENTURE

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh und FeNOhigh-Teilpopulationen einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-43). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert

DRI12544

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-44).

QUEST

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, ergibt nach 24- und 52-wöchiger Behandlungszeit keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (Tabelle 4-44).

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-19, Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21). Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe.

VENTURE

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert, ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh und FeNOhigh-Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-44).

Lungenfunktion

DRI12544

Die Auswertung der absoluten Veränderung des FEV1-Wertes ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-47). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 nicht mit ein, sodass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab besteht (Tabelle 4-47).

QUEST

Die Auswertung der absoluten Veränderung des FEV1-Wertes ergibt sowohl nach 24-wöchiger, als auch nach 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu beiden Analysezeitpunkten besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (Tabelle 4-47).

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die absolute Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-22 und Abbildung 4-23). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

VENTURE

Die Auswertung der absoluten Veränderung des FEV1-Wertes ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der Gesamtpopulation, der EOShigh-Teilpopulation und in der FeNOhigh-Teilpopulation einen signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-47). Lediglich in der Gesamtpopulation schließt das Konfidenzintervall des Hedges' g den Wert 0,2 nicht mit ein und der Effekt liegt demnach in einem klinisch relevanten Bereich.

LOAC-Ereignisse

Jährliche Rate der LOAC-Ereignisse

DRI12544

Die Auswertung der jährlichen Rate der LOAC-Ereignisse ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-51). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

QUEST

Die Auswertung der jährlichen Rate der LOAC-Ereignisse ergibt sowohl nach 24-wöchiger, als auch nach 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-51). Zu beiden Analysezeitpunkten besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis

DRI12544

Die Auswertung der Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-52). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

QUEST

Die Auswertung der Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit knapp keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab

Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC-Ereignis

DRI12544

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einem LOAC-Ereignis ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-53). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

QUEST

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit mindestens einem LOAC-Ereignis ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied von Dupilumab gegenüber der Kontrolle in der ICShigh-Population (Tabelle 4-53). Nach 52-wöchiger Behandlungszeit ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-53).

Notfallmedikation

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-56).

QUEST

Die Auswertung der Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation ergibt nach 24-wöchiger und 52-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle in der ICShigh-Population (Tabelle 4-56). Zu diesem Analysezeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt jedoch den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht

ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem sicher klinisch irrelevanten Bereich liegt.

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) für die Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation (Inhalationen) zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-26 und Abbildung 4-27). Die QUEST-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Meta-Analyse ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung der täglich verwendeten Anzahl an Notfallmedikation ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOS_{high} und FeNO_{high}-Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-56).

Nächtliches Erwachen

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICS_{high}-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-59).

QUEST

Die Auswertung der Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle in der ICS_{high}-Population (Tabelle 4-59). Zu diesem Analysezeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt. Zum Zeitpunkt 52 Wochen ergibt sich in der ICS_{high}-Population ein numerischer Vorteil, jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) für die Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung zeigen nach 24 Wochen bei entgegengesetzten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-28 und Abbildung 4-29). Die QUEST-Studie zeigt einen statistisch signifikanten

Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Meta-Analyse ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh und FeNOhigh-Teilpopulationen einen numerischen Vorteil, jedoch keinen statistischen Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-59).

Asthmasymptomscore

Morgendlicher Asthmasymptomscore

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen numerischen Vorteil, jedoch keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-62).

QUEST

Die Auswertung der Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores ergibt sowohl nach 24-wöchiger, als auch nach 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-62). Zu beiden Analysezeitpunkten besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Zum Zeitpunkt 24 Wochen schließt das Konfidenzintervall zu Hedges' g den Wert -0,2 nicht mit ein, sodass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab besteht.

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-30 und Abbildung 4-31). Die QUEST-Studie zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Die Meta-Analyse der DRI12544 und QUEST-Studien ergibt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung des morgendlichen Asthmasymptom scores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in der EOShigh-Teilpopulation einen numerischen Vorteil, jedoch keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-62).

In der FeNOhigh-Teilpopulation ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-62). Das Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt jedoch den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

Abendlichen Asthmasymptom scores

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung des abendlichen Asthmasymptom scores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-63).

QUEST

Die Auswertung der Veränderung des abendlichen Asthmasymptom scores ergibt sowohl nach 24-wöchiger, als auch nach 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-63). Zu beiden Analysezeitpunkten besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert -0,2 nicht mit ein, sodass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab besteht.

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die Veränderung des abendlichen Asthmasymptom scores zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-32 und Abbildung 4-33). Die QUEST-Studie zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Die Meta-Analyse der DRI12544 und QUEST-Studien ergibt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung des abendlichen Asthmasymptom scores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh-

Teilpopulation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-63).

In der FeNOhigh-Teilpopulation ergibt sich ein signifikanter Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-63). Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptom scores von $\geq 0,35$

DRI12544

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,35$ im morgendlichen Asthmasymptom score ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. (Tabelle 4-64).

QUEST

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,35$ im morgendlichen Asthmasymptom score ergibt sowohl nach 24-wöchiger, als auch nach 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (Tabelle 4-64).

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptom scores von $\geq 0,35$ zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-34, Abbildung 4-35 und Abbildung 4-36). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Die Meta-Analyse ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

VENTURE

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,35$ im morgendlichen Asthmasymptom score ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in der EOShigh-Teilpopulation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-64). Für die FeNOhigh-Teilpopulation ergibt sich bei der RRR ein knapp statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab- und der Kontrollgruppe.

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$

DRI12544

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,35$ im abendlichen Asthmasymptomscore ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-65). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

QUEST

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,35$ im abendlichen Asthmasymptomscore ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-65). Nach 52-wöchiger Behandlungszeit ergibt sich kein statistisch signifikanter Vorteil.

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores von $\geq 0,35$ zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-37, Abbildung 4-38 und Abbildung 4-39). Die DRI12544-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Meta-Analyse der Studien DRI12544 und QUEST ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

VENTURE

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,35$ im abendlichen Asthmasymptomscore ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der Gesamtpopulation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-65).

In der EOShigh- und der FeNOhigh-Teilpopulation ergibt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

EQ-5D VAS

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung der EQ-5D VAS ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-68).

QUEST

Die Auswertung der Veränderung der EQ-5D VAS ergibt sowohl nach 24-wöchiger, als auch nach 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen numerischen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-68). Zum Zeitpunkt 52 Wochen besteht außerdem ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt. Nach 24-wöchiger Behandlungszeit ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die Veränderung der EQ-5D VAS zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-40 und Abbildung 4-41). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung der EQ-5D VAS ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-68). Zu diesem Zeitpunkt besteht in allen Populationen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt jedoch den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem sicher klinisch irrelevanten Bereich liegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

ACQ-5

Veränderung des ACQ-5

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung des ACQ-5 ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu 24 Wochen besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (Tabelle 4-71). Das Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt jedoch den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem sicher klinisch irrelevanten Bereich liegt.

QUEST

Die Auswertung der Veränderung des ACQ-5 ergibt nach 24-wöchiger und 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu beiden Zeitpunkten besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab (Tabelle 4-71). Das Konfidenzintervall zu Hedges' g schließt jedoch zu beiden Analysezeitpunkten den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem sicher irrelevanten Bereich liegt.

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die Veränderung des ACQ-5 zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-42 und Abbildung 4-43). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung des ACQ-5 ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in der EOShigh-Teilpopulation einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-71). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert -0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

In der FeNOhigh-Teilpopulation ergibt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit ein signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert -0,2 nicht mit ein, sodass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab besteht

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5

DRI12544

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-72). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

QUEST

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 ergibt nach 24-wöchiger und 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-72).

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-44, Abbildung 4-45 und Abbildung 4-46). Die DRI12544 Studie zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Die Meta-Analyse der DRI12544 und QUEST-Studie ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

VENTURE

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5 ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-72).

Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$)

DRI12544

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$) ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen numerischen Vorteil von Dupilumab im Vergleich zur Kontrolle. Der Behandlungsunterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-73).

QUEST

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$) ergibt nach 24-wöchiger und 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-73). Zu beiden Zeitpunkten besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für den Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-Wert $\leq 0,75$) zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-47, Abbildung 4-48 und Abbildung 4-49). Die QUEST-Studie zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zeigt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten

Unterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

VENTURE

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab (Tabelle 4-73).

AQLQ

AQLQ Gesamtscore

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Gesamtscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-76).

QUEST

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Gesamtscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit einen numerischen Vorteil, jedoch keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Nach 52-wöchiger Behandlungszeit ergibt sich in der ICShigh-Population ein Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-76). Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die Veränderung des AQLQ Gesamtscore zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-50 und Abbildung 4-51). Die Einzelstudienergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienergebnissen ergibt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind demnach geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Gesamtscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in der EOShigh-Teilpopulation einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-76). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit

Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

In der FeNOhigh-Teilpopulation ergibt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 nicht mit ein, sodass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab besteht.

AQLQ – Symptome

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Symptomscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-77). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

QUEST

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Symptomscores ergibt nach 24-wöchiger und 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-77). Zu beiden Zeitpunkten besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die Veränderung des AQLQ - Symptome zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-52 und Abbildung 4-53). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind demnach geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Symptomscores ergibt nach 24-wöchiger Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Symptomscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in der EOShigh-Teilpopulation einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-77). Zu diesem Zeitpunkt

besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

In der FeNOhigh-Teilpopulation ergibt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit ein signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 nicht mit ein, sodass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab besteht.

AQLQ – Emotionale Verfassung

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-78). Zu diesem Zeitpunkten besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

QUEST

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung ergibt nach 24-wöchiger und 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-78).

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die Veränderung des AQLQ – Emotionale Verfassung zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-54 und Abbildung 4-55). Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh und FeNOhigh-Teilpopulationen einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-78). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. In den EOShigh- und der FeNOhigh-Teilpopulationen schließt das Konfidenzintervall des Hedges' g den Wert 0,2 nicht mit ein, sodass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab besteht.

AQLQ – Einschränkung der Aktivität

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Aktivitätsscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-79).

QUEST

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Aktivitätsscores ergibt nach 24-wöchiger und 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-79).

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die Veränderung des AQLQ – Einschränkung der Aktivität zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-56 und Abbildung 4-57). Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ Aktivitätsscores ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-79). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

AQLQ – Umwelteinflüsse

DRI12544

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-80).

QUEST

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse ergibt nach 24- und 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-80)

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für die Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse zeigen nach 24 Wochen bei entgegengesetzten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-58 und Abbildung 4-59). Die Einzelstudien zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienenergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe.

VENTURE

Die Auswertung der Veränderung des AQLQ – Umwelteinflüsse ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der Gesamtpopulation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-80).

In den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen ergibt sich zu 24 Wochen ein Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt den Wert 0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem klinisch irrelevanten Bereich liegt.

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ

DRI12544

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-81).

QUEST

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ ergibt nach 24-wöchiger und 52-wöchiger Behandlungszeit in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-81).

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-60 und Abbildung 4-62). Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe.

VENTURE

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-81).

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse

DRI12544

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse ergibt nach Studienende in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-84).

QUEST

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit, sowie nach Studienende in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-84).

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für unerwünschte Ereignisse zeigen nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-63, Abbildung 4-64 und Abbildung 4-65). Die Einzelstudien zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe.

VENTURE

Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse ergibt nach Studienende sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-84).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

DRI12544

Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ergibt nach Studienende in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-86).

QUEST

Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit, sowie nach Studienende in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-86).

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh-Population) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigen nach 24 Wochen bei entgegengesetzten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-66, Abbildung 4-67 und Abbildung 4-68). Die Einzelstudien zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe.

VENTURE

Die Auswertung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ergibt nach Studienende sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-86).

Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

DRI12544

Die Auswertung der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergibt nach Studienende in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-88).

QUEST

Die Auswertung der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit, sowie nach Studienende in der ICShigh-Population keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-88).

Meta-Analyse

Die Meta-Analysen der Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high}-Population) für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigen nach 24 Wochen bei entgegengesetzten Effekten eine homogene Datenlage (Abbildung 4-69, Abbildung 4-70 und Abbildung 4-71). Die Einzelstudien zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe.

VENTURE

Die Auswertung der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ergibt nach Studienende sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in der FeNO_{high}-Teilpopulation keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen der Dupilumab-Gruppe und der Kontrollgruppe (Tabelle 4-88). In der EO_{high}-Teilpopulation kann die Risk Ratio aufgrund von 0 Ereignissen in der Dupilumab-Gruppe nicht berechnet werden. Die Peto-Odds Ratio zeigt ein knapp nicht signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab.

UESI und anderer Ereignisse von besonderem Interesse

DRI12544

In der DRI12544-Studie traten keine UESI mit einem Unterschied von $\geq 5\%$ auf.

QUEST

Die Auswertung des *UESI: Reaktionen an der Injektionsstelle* der QUEST-Studie ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit in der Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab. Unter den aufgetretenen Ereignissen waren jedoch keine schwerwiegende Reaktion an der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden andauerten (s. Tabelle 4-90).

VENTURE

Die Auswertung des *UESI: Eosinophilie* in der VENTURE-Studie ergibt nach 24-wöchiger Behandlungszeit in der Gesamtpopulation, sowie in den EO_{high}- und FeNO_{high}-Teilpopulationen einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab.

Das *UESI: Reaktionen an der Injektionsstelle* trat in der Gesamtpopulation, sowie in den EO_{high}- und FeNO_{high}-Teilpopulationen häufiger in der Dupilumab-Gruppe auf, jedoch ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe zu beobachten.

Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT

DRI12544

In der *SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* treten mit einem Behandlungsunterschied von $\geq 5\%$ häufiger Ereignisse in der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Der Effekt ist jedoch nicht statistisch signifikant.

QUEST

In der QUEST-Studie ergibt sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit in der Gesamtpopulation für den *PT: Erythem an der Injektionsstelle*, ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab. Keines dieser Ereignisse ist als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) eingestuft. Lediglich drei der Patienten (0,9%) mit Ereignis im *PT: Erythem an der Injektionsstelle* brachen die Studie aufgrund von UE ab.

In der übergeordneten *SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab festgestellt. Drei Patienten (0,9%), bei denen ein Ereignis in dieser SOC erhoben wurde, brachen die Studie aufgrund von UE ab. Bei lediglich einem der Patienten mit Ereignis (0,03%) wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erhoben.

In der *SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* treten mit einem Behandlungsunterschied von $\geq 5\%$ häufiger Ereignisse in der Dupilumab-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Der Effekt ist jedoch nicht statistisch signifikant.

VENTURE

In der VENTURE-Studie ergibt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit sowohl in der Gesamtpopulation, als auch in den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen für den *PT: Eosinophilenzahl erhöht* und den *PT:Eosinophilie*, sowie in der übergeordneten *SOC: Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems* ein Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab. In der Gesamtpopulation ist der Effekt für den *PT: Eosinophilenzahl erhöht* und die *SOC: Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems* statistisch signifikant.

In den EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen ergibt sich für den *PT: Eosinophilenzahl erhöht* bei der Peto-Odds Ratio ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab.

Insgesamt werden im Dupilumab-Arm der VENTURE Studie mehr Patienten mit erhöhten Eosinophilen im Blut beobachtet. Die erhöhten Eosinophilenwerte sind dabei nicht mit dem gleichzeitigen vermehrten Auftreten weiterer UE assoziiert. Da es sich bei den erhöhten

Eosinophilen um einen Laborparameter handelt, sind diese Ereignisse als nicht patientenrelevant anzusehen.

Für die *SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes* ergibt sich in allen drei Populationen ein Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab. Der Effekt ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Für die *SOC: Untersuchungen* ergibt sich in allen drei Populationen ein Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Dupilumab, jedoch ist der Effekt lediglich in den EoShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen statistisch signifikant.

In der FeNOhigh-Teilpopulation zeigt sich außerdem ein Behandlungsunterschied in den *PT: Husten* und *Ausschlag*. Die Anzahl der Patienten in den Auswertungen sind mit maximal 4 Patienten pro Gruppe jedoch sehr gering.

In den *SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* sowie dem *PT: virale Infektionen der oberen Atemwege* zeigt sich ein Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Der Effekt ist jedoch in keiner der Populationen statistisch signifikant.

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen konnte keine relevante Modifikation des Behandlungseffektes durch die untersuchten Subgruppen festgestellt werden. Die Ergebnisse der in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten ICShigh-Populationen der DRI12544- und QUEST-Studie bzw. der Gesamtpopulation der VENTURE-Studie gelten daher für alle Patientengruppen.

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*

Die Möglichkeit einen indirekten Vergleich mit Dupilumab durchzuführen, wurde für die Antikörper Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab in Betracht gezogen. Die drei Antikörper wurden für die Therapie im Anwendungsgebiet schweres eosinophiles Asthma bereits vom G-BA nutzenbewertet. Für alle drei Antikörper stellte der G-BA einen geringen Zusatznutzen für Patienten fest, die regelmäßig mit OCS behandelt werden, bzw. für Patienten für die die weiteren Möglichkeiten der Therapieeskalation bereits ausgeschöpft sind [20, 31, 32]. Tabelle 4-133 listet die relevanten Verfahren auf.

Tabelle 4-133: Relevante Verfahren im Anwendungsgebiet

Vorgangsnummer	Wirkstoff (Handelsname)	Titel	Pharmazeutischer Unternehmer	Datum der Beschlussfassung
2018-02-15-D-341	Benralizumab (Fasenra®)	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Benralizumab	AstraZeneca GmbH	02.08.2018
2016-02-01-D-211	Mepolizumab (Nucala®)	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	21.07.2016
2018-10-01-D-390	Mepolizumab (Nucala®)	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (neues Anwendungsgebiet: Patienten ab 6 Jahren)	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	22.03.2019
2017-01-15-D-271	Reslizumab (Cinqaero®)	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Reslizumab	Teva GmbH	06.07.2017
Quelle: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/				

Die Verfahren wurden nach geeigneten Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs durchsucht. Für Mepolizumab sind dies die Studien MENSA und SIRIUS, für Reslizumab die Studien C38072/3082 und C38072/3083 und für Benralizumab die Studien SIROCCO, CALIMA und ZONDA. Tabelle 4-134 listet die in den jeweiligen Dossiers berichteten Studieninformationen auf. Bei den dargestellten Patientenpopulationen wurden jeweils Anpassungen für die deutsche Nutzenbewertung (hinsichtlich zVT und zulassungsrelevanter Patientenpopulation) vorgenommen. Daher stellen die im Dossier dargestellten Daten die am besten geeignete Evidenz dar.

Tabelle 4-134: 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])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools					
placebokontrolliert					
Studien für den Vergleich mit Dupilumab					
DRI12544	ja	ja	nein	ja [45]	ja [46]
[EFC13579] QUEST	ja	ja	nein	ja [47]	ja [48]
[EFC13691] VENTURE	ja	ja	nein	ja [49]	ja [50]
Studien für den Vergleich mit Mepolizumab					
MEA115588 MENSA	ja	ja	ja	ja [66]	ja [67]
MEA115575 SIRIUS	ja	ja	ja	ja [68]	ja [69]
Studien für den Vergleich mit Reslizumab					
C38072/3082	ja	ja	ja	nein	ja [70]
C38072/3083	ja	ja	ja	nein	ja [70]
Studien für den Vergleich mit Benralizumab					
ZONDA	ja	ja	ja	nein	ja [71]
SIROCCO	ja	ja	ja	nein	ja [72]
CALIMA	ja	ja	ja	nein	ja [72, 73]
<p>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 4.1 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>					

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.**

4.3.2.1.3 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.

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.

Tabelle 4-135: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
DRI12544	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, placebokontrolliert	<u>ITT-Population</u> Erwachsene Patienten mit schwerem Asthma, die mit mittel- bis hochdosierten ICS und einem weiteren Controller (LABA) behandelt werden <u>ICShigh-Population</u> Erwachsene Patienten mit schwerem Asthma, die mit hochdosierten ICS und einem weiteren Controller (LABA) behandelt werden	<u>Dupilumab- Gruppe 1 (n= 157)^a</u> Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 300 mg Dupilumab subkutan <u>Dupilumab- Gruppe 2: (n= 150)</u> Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 200 mg Dupilumab subkutan <u>Dupilumab- Gruppe 3: (n= 157)^a</u> Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab	<u>Screening Phase:</u> 14 – 21 Tage <u>Behandlungsphase:</u> 24 Wochen <u>Follow-up-Phase:</u> 16 Wochen	<u>Ort der Durchführung:</u> Weltweit in 15 Ländern mit insgesamt 174 Zentren (Argentinien, Australien, Chile, Frankreich, Italien, Japan, Mexiko, Polen, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien, Türkei, Ukraine, USA) <u>Studienzeitraum:</u> 06/2013 – 04/2015	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des FEV1 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Asthmaexazerbationen, Lungenfunktion, LOAC- Ereignisse, Notfallmedikation, Asthmasymptom-score, EQ-5D VAS, ACQ-5, AQLQ <u>Sicherheitsendpunkte:</u> Unerwünschte Ereignisse (UE) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Unerwünschte Ereignisse die zum Tod führen (Mortalität) Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

subkutan, danach
alle zwei
Wochen 300 mg
Dupilumab
subkutan oder
Placebo subkutan
jeweils
alternierend
(entspricht
Dupilumab alle 4
Wochen)

Dupilumab-
Gruppe 4: (n=
154)^a
Anfangsdosis
von 400 mg
Dupilumab
subkutan, danach
alle zwei
Wochen 200 mg
Dupilumab
subkutan oder
Placebo subkutan
jeweils
alternierend
(entspricht
Dupilumab alle 4
Wochen)

Kontrollgruppe:
(n= 158)
Anfangsdosis mit
Placebo
subkutan, danach
alle zwei
Wochen Placebo
subkutan

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

QUEST	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, placebokontrolliert	<u>ITT-Population</u> Patienten ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, die mit mittel- bis hochdosierten ICS und einem oder zwei weiteren Controllern behandelt werden <u>ICSHigh-Population</u> Patienten ab 12 Jahren mit schwerem Asthma, die mit hochdosierten ICS und einem weiteren Controller behandelt werden	<u>Dupilumab-Gruppe 1 (n= 633)^a</u> Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 300 mg Dupilumab subkutan (2,0 ml) <u>Dupilumab-Gruppe 2: (n= 631)</u> Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 200 mg Dupilumab subkutan (1,14 ml) <u>Kontrollgruppe 1:</u> (n= 321) ^a Anfangsdosis mit Placebo subkutan, danach alle zwei Wochen Placebo subkutan (2,0 ml) <u>Kontrollgruppe 2:</u> (n= 317)	<u>Screening Phase:</u> 3 – 5 Wochen <u>Behandlungsphase:</u> 52 Wochen <u>Follow-up-Phase:</u> 12 Wochen oder: Eintritt in die Langzeit-Sicherheitsstudie EFC13579 (TRAVERSE)	<u>Ort der Durchführung:</u> Weltweit in 22 Ländern mit insgesamt 331 Zentren. (Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Ungarn, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Polen, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien, Taiwan, Türkei, Ukraine, USA) <u>Studienzeitraum:</u> 04/2015 – 11/2017	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des FEV1 Jährliche Rate schwerer Exazerbationen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Asthmaexazerbationen, Lungenfunktion, LOAC-Ereignisse, Notfallmedikation, Asthmasymptom-score, EQ-5D VAS, ACQ-5, AQLQ <u>Sicherheitsendpunkte:</u> Unerwünschte Ereignisse (UE) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Unerwünschte Ereignisse die zum Tod führen (Mortalität) Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
-------	---	---	---	--	---	--

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			Anfangsdosis mit Placebo subkutan, danach alle zwei Wochen Placebo subkutan (1,4 ml)			
VENTURE	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, placebokontrolliert	<u>EOShigh-Teilpopulation</u> Patienten ab 12 Jahren mit schwerem Asthma und einem Eosinophilenwert von ≥ 150 Zellen/ μ l, die mit hochdosierten ICS, einem oder zwei weiteren Controllern, sowie OCS-Erhaltungstherapie behandelt werden	<u>Dupilumab-Gruppe (n= 103)</u> Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 300 mg Dupilumab subkutan <u>Kontrollgruppe:</u> (n= 107) Anfangsdosis mit Placebo subkutan, danach alle zwei Wochen Placebo subkutan	<u>Screening Phase/ OCS-Optimierungsphase:</u> bis zu 10 Wochen <u>Behandlungsphase/ OCS-Reduktionsphase:</u> 24 Wochen unterteilt in: - Induktionsphase (4 Wochen) - Reduktionsphase (16 Wochen) - Erhaltungsphase (4 Wochen) <u>Follow-up-Phase:</u> 12 Wochen oder: Eintritt in die Langzeit-Sicherheitsstudie EFC13579 (TRAVERSE)	<u>Ort der Durchführung:</u> Weltweit in 17 Ländern mit insgesamt 68 Zentren. (Argentinien, Belgien, Brasilien, Chile, Ungarn, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Ukraine, USA) <u>Studienzeitraum:</u> 10/2015 – 09/2017	<u>Primärer Endpunkt:</u> OCS-Reduktion <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OCS-Reduktion, Asthmaexazerbationen, Lungenfunktion, Notfallmedikation, Asthmasymptom-score, EQ-5D VAS, ACQ-5, AQLQ

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

MEA115588 (MENZA)	Randomisierte, doppelblinde, double-dummy, placebokontrollierte, parallele, multizentrische Studie	Patienten mit diagnostiziertem eosinophilem Asthma oder einer hohen Wahrscheinlichkeit dafür (Alter ≥ 12 Jahre und ≥ 45 kg) Regelmäßige Behandlung mit hoch dosierten ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite V1 (OCS-Erhaltungstherapie optional) Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation, neben ICS, für mindestens 3 Monate in den letzten 12 Monaten vor Visite V1 FEV ₁ : Alter ≥ 18 Jahren: FEV ₁ % Sollwert $< 80\%$ (Pre-Bronchodilatator) zu Visite V1; Alter 12-17 Jahren: FEV ₁ % Sollwert $< 90\%$ (Pre-Bronchodilatator) oder ein FEV ₁ :FVC Ratio $< 0,8$ zur Visite V1 ≥ 2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Visite V1, die trotz hoch dosierten ICS mit systemischen OCS	Placebo i.v. und Placebo s.c. (n=193) Mepolizumab 75 mg i.v. und Placebo s.c. (n=193) Mepolizumab 100 mg s.c. und Placebo i.v. (n=194)	Run-in: 1-6 Wochen Behandlung: 32 Wochen Follow-Up Visite: 12 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (nur für Patienten, die nicht an der Open-Label Extension Studie MEA115661 teilnahmen)	119 Studienzentren in 16 Ländern: Argentinien (7), Australien (3), Belgien (4), Kanada (10), Chile (3), Frankreich (8), Deutschland (10), Italien (8), Japan (18), Südkorea (11), Mexiko (1), Russland (4), Spanien (5), Ukraine (5), UK (4), USA (18) Studienzeitraum: 10/2012 – 01/2014	Primärer Endpunkt: Häufigkeit klinisch signifikanter Asthma – Exazerbationen; Sekundäre Endpunkte: Asthma: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern Asthma Exazerbationen (Jahresrate), die eine Hospitalisierung erfordern FEV ₁ (Pre-Bronchodilatator SGRQ Weitere Details zu den Endpunkten der Studie sind in Anhang 4E aufgeführt
MEA115575 (SIRIUS)	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele,	Diagnose von eosinophilem Asthma oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für	Mepolizumab 100 mg s.c. (n=69)	Run-in: 3-10 Wochen Behandlung: 24 Wochen	38 Studienzentren in 10 Ländern: Deutschland (8), Frankreich (5),	Primärer Endpunkt: Prozentuale OCS-Reduktion Sekundäre Endpunkte:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	multizentrische Studie	das Vorliegen von eosinophilem Asthma Alter ≥12 Jahre Gewicht ≥45 kg Bedarf an regelmäßiger Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden in den letzten 6 Monaten vor Visite 1 und einer stabilen OCS-Dosis in den letzten 4 Wochen vor Visite 1. Die Dosierung an Visite 1 muss 5,0 bis 35 mg/Tag Prednison oder Äquivalent betragen. Regelmäßige Behandlung (gut dokumentiert) mit hoch dosierten ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation für mindestens 3 Monate oder ein dokumentiertes Nichtansprechen bei einer zusätzlichen Kontrollmedikation.	Placebo s.c. (n=66)	Nachbeobachtung: 8 Wochen (nur für Patienten, die nicht an der Open-Label Extension Studie MEA115661 teilnahmen)	Tschechische Republik (5), USA (5), UK (4), Australien (3), Kanada (3), Niederlande (2), Polen (2), Mexiko (1) Studienzeitraum: 10/2012 – 12/2013	OCS-Reduktion – Responder (auf ≤5 mg/Tag, ≥50%, 100%), Mediane prozentuale Reduktion der täglichen OCS-Dosis Weitere Endpunkte: Asthma Exazerbationen, Notfallmedikation, Asthma Symptom Score, SGRQ, ACQ, BDI, MOS Unerwünschte Ereignisse Weitere Details zu den Endpunkten der Studie sind in Anhang 4E aufgeführt
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	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,	Primärer Endpunkt: • Häufigkeit von CAEs Sekundäre Endpunkte: • Veränderung der FEV ₁ von Studienbeginn zu Woche 16

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>kontrolliert werden können.</p>	<p>Philippinen, Polen, Russland, Schweden, Südafrika, Thailand, Tschechien, Ungarn, USA Studienzeitraum: 04/2011 – 03/2014</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtveränderung der FEV₁ 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 <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der FEV₁ 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 FEV₁, 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 Serumkonzentrationen zu Studienbeginn und in Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36 und 48
- 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 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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

						mit Gewebeveränderungen und Entzündungen der Lunge assoziiert sind
						<ul style="list-style-type: none"> • 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, 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 = 232) Standard of Care + Placebo (n = 232)	Screeningphase: 2 – 4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Nachbeobachtung: 90 ± 7 Tage nach letztem Studienbesuch	82 Zentren in 15 Ländern weltweit Argentinien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Kanada, Südkorea, Mexiko, Peru, Rumänien, Russland, Slowakei, Taiwan, Ukraine, USA Studienzeitraum: 03/2011 – 04/2014	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit von CAEs <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der FEV₁ von Studienbeginn zu Woche 16 • Gesamtveränderung der FEV₁ 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 FEV₁ 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 FEV₁, FVC und FEF₂₅ % -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

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ZONDA	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, dreiarmlig, placebokontrolliert	<p>ITT-Population: Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit schwerem eosinophilem Asthma, die zur Erhaltung ihrer individuellen Asthmakontrolle eine OCS-Erhaltungstherapie für mind. 6 kontinuierliche Monate erhielten^a. Zudem mussten die Patienten mindestens eine dokumentierte Asthmaexazerbation in den vorherigen 12 Monaten vor Studienbeginn aufweisen.</p> <p>mITT-Population: Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, welche bereits zur Baseline zusätzlich zu ihrer Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA mindestens eine <i>Add-On</i>-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA-Schemas erhalten haben (OCS oder OCS/LAMA).</p>	<p>ITT-Population: 30 mg Benra s.c. Q4W (n=72) 30 mg Benra s.c. Q8W (n=73) Placebo s.c. (n=75)</p> <p>mITT-Population^b: 30 mg Benra s.c. Q8W (n=73) Placebo s.c. (n=75)</p>	<p><i>Run-in/</i> OCS-Optimierung: 6 Wochen (Visite 2-5) Behandlung: 28 Wochen (Visite 6-14) <i>Follow-up</i>: 36te Woche (Visite 15)</p>	<p>12 Länder (Argentinien, Bulgarien, Chile, Deutschland, Frankreich, Kanada, Polen, Spanien, Südkorea, Türkei, Ukraine und USA) 28. April 2014 (Studienaufnahme) bis 08. August 2016 (Letzte Visite des letzten Teilnehmers)</p>	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kategorisierung der prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle • Anteil Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> ○ 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle ○ $\geq 50\%$iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle • OCS-Reduktion unter Cushing-Schwelle (tägliche Dosis $\leq 5,0$ mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg ○ Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle
-------	---	---	--	---	---	--

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

						<ul style="list-style-type: none"> ○ Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle • Exazerbationen • Asthmakontrolle anhand ACQ-5 • Asthmakontrolle anhand ACQ-6 • Asthmasymptome anhand Patiententagebuch • AQLQ(S)+12 • Verträglichkeit
SIROCCO	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, dreiarmlig, placebokontrolliert	ITT-Population: Patienten (≥12 Jahre), deren schweres eosinophiles Asthma trotz Erhaltungstherapie mit mittel- oder hochdosierten ICS/LABA unzureichend kontrolliert blieb. ^d Zudem mussten die Patienten mindestens 2 dokumentierte Asthmaexazerbationen in den vorherigen 12 Monaten vor Studienbeginn aufweisen	ITT-Population: 30 mg Benralizumab s.c. Q4W (n=400) 30 mg Benralizumab s.c. Q8W (n=398) Placebo s.c. (n=407) mITT-Population ^b : 30 mg Benralizumab s.c. Q8W (n=60) Placebo s.c. (n=55)	Screening/Run-in: min. 2 Wochen (Visite 2-4) Behandlung: 48 Wochen (Visite 4-17) Follow-up: 56te Woche (Visite 18)	17 Länder (Australien, Brasilien, Bulgarien, Frankreich, Italien, Mexiko, Peru, Polen, Russland, Spanien, Südafrika, Südkorea, Türkei, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich, Vietnam) 19. September 2013 (Studienaufnahme) bis 05. April 2016 (Letzte Visite des letzten Teilnehmers)	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Exazerbationsrate definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> ○ definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ○ definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung • Zeit bis zur ersten Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> ○ definiert durch OCS-Stoßbehandlung,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

						<p>Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung o definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung o ausschließlich definiert durch Hospitalisierung o ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme o ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthmakontrolle anhand ACQ-5 • Asthmakontrolle anhand ACQ-6 • Asthmasymptome anhand Patiententagebuch • EQ-5D VAS • AQLQ(S)+12 • PGIC • Verträglichkeit
CALIMA	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, dreiarmlig, placebokontrolliert	ITT-Population: Patienten mit schwerem Asthma (≥12 Jahre), deren schweres eosinophiles Asthma trotz Erhaltungstherapie mit mittel- oder hochdosierten ICS/LABA unzureichend kontrolliert blieb. ^d	ITT-Population: 30 mg Benralizumab s.c. Q4W (n=425) 30 mg Benralizumab s.c. Q8W (n=441) Placebo s.c. (n=440) mITT-Population ^b :	Screening/Run-in: min. 2 Wochen (Visite 2-4) Behandlung: 56 Wochen (Visite 4-19) Follow-up: 60te Woche (Visite 20)	11 Länder (Argentinien, Chile, Deutschland, Japan, Kanada, Philippinen, Polen, Rumänien, Schweden, Ukraine, USA) 21. August 2013 (Studienaufnahme) bis 11. März 2016	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Exazerbationsrate definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<p>Zudem mussten die Patienten mindestens 2 dokumentierte Asthmaexazerbationen in den vorherigen 12 Monaten vor Studienbeginn aufweisen</p> <p>mITT-Population: Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma in der primären Population (hochdosierte ICS/LABA, ≥ 300 Eosinophile/μL), welche bereits zur Baseline zusätzlich zu ihrer Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA mindestens eine <i>Add-On</i>-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA-Schemas erhalten haben (OCS, LAMA (Tiotropium) oder beide).</p>	<p>30 mg Benralizumab s.c. Q8W (n=44) Placebo s.c. (n=43)</p>	<p>(Letzte Visite des letzten Teilnehmers)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ○ definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung • Zeit bis zur ersten Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> ○ definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ○ definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ○ ausschließlich definiert durch Hospitalisierung ○ ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme ○ ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung • Astmakontrolle anhand ACQ-5 • Astmakontrolle anhand ACQ-6 • Asthmasymptome anhand Patiententagebuch • EQ-5D VAS • AQLQ(S)+12 • PGIC
--	--	---	--	--

• Verträglichkeit

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), FEV1= Einsekundenkapazität, AQLQ = Asthm-Lebensqualitätsfragebogen, AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren), ACQ = Asthma Control Questionnaire, ASUI = Asthma Symptom Utility Index, SABA = kurzwirksame Beta2-Sympathomimetika, FVC = forcierte Vitalkapazität, FEF25 % – 75 % = forciertes expiratorischer Flow mit 25 % – 75 % FVC, UE = unerwünschtes Ereignis, EKG = Elektrokardiogramm, PEFR = peak expiratory flow rate (Peak Flow Rate), IgE = Immunglobulin E, Benra: Benralizumab, GINA: Global Initiative for Asthma; ICS: inhalatives Kortikosteroid; ITT-Population: Intention-to-treat-Population; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT- bzw. mITT-Population; OCS: orales Kortikosteroid; PGIC: Patient Global Impression of Change; Q4W/Q8W: einmal alle 4 bzw. 8 Wochen; RCT: randomisierte klinische Studie; s.c.: subkutan; µL: Mikroliter; VAS: visuelle Analogskala

a: OCS-Erhaltungstherapie wird benötigt, um eine Asthmakontrolle zu erreichen. Weitere Erhaltungstherapien für/wegen der Asthmaerkrankung durften in der Studie ZONDA eingenommen werden. b: Anforderungen gemäß deutscher Zulassung wurden erfüllt (Siehe Nutzendossier Benralizumab [74]) c: Nur die Patienten, die nicht in die Extensionsstudie übergangen, durchliefen die *Follow-up* Visite. d: Weitere Erhaltungstherapien für/wegen der Asthmaerkrankung durften in den Studien SIROCCO und CALIMA eingenommen werden. e: Patienten, die nicht in die Extensionsstudie BORA übergangen, kehrten zwecks *Follow-up* zur Woche 56 und 60 zurück.

Quellen: [74-76]

Tabelle 4-136: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Kontrolle	Vorbehandlung Begleitmedikation
DRI12544	Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 200 mg Dupilumab subkutan	Anfangsdosis Placebo subkutan zu Tag 1, danach alle 2 Wochen Placebo subkutan	<p>Erlaubte Begleitmedikation während der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICS/LABA Kombinationsprodukte: Mometason /Formoterol Budesonid/ Formoterol Flutikasonpropionat/ Salmeterol • Salbutamol/Albuterol • Levsalbutamol/Levalbuterol • Leukotrienrezeptorantagonisten^a • Allergen-Immuntherapie^b • Antihistamine • okulare oder intranasale Kortikosteroide^a <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation während der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systemische Kortikosteroide, außer zur Behandlung einer Asthmaexazerbation • Methylxanthine • Lipoxygenase Inhibitoren • Cromone • Anti-IgE-Antikörper • Biologika • Methotrexat • Neubeginn einer Allergen-Immunotherapie <p>intravenöse Immunglobulintherapie</p>
QUEST	Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 200 mg Dupilumab subkutan (1,14 ml)	Anfangsdosis mit Placebo subkutan, danach alle zwei Wochen Placebo subkutan (1,4 ml)	<p>Erlaubte Begleitmedikation während der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICS • LABA • LAMA • Leukotrienrezeptorantagonisten • Methylxanthine • Salbutamol/Albuterol • Levsalbutamol/Levalbuterol • Antihistamine • topische, okulare oder intranasale Kortikosteroide

			<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation während der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systemische Kortikosteroide, außer zur Behandlung einer Asthmaexazerbation • Anti-IgE-Antikörper • Biologika • Immunsuppressiva • Allergen-Immunotherapie • intravenöse Immunglobulintherapie • Lebendimpfstoffe
VENTURE	<p>Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 300 mg Dupilumab subkutan (2 ml)</p>	<p>Anfangsdosis mit Placebo subkutan, danach alle zwei Wochen Placebo subkutan (2 ml)</p>	<p>Erlaubte Begleitmedikation während der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OCS (nach dem im Studienprotokoll festgelegten Titrationsschema) • ICS • LABA • LAMA • Leukotrienrezeptorantagonisten • Methylxanthine • Salbutamol/Albuterol • Levsalbutamol/Levalbuterol • Antihistaminika • topische, okulare oder intranasale Kortikosteroide <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation während der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-IgE Antikörper • Biologika • Immunsuppressiva • Bronchiale Thermoplastie • Beta-Blocker • Allergen-Immunotherapie • intravenöse Immunglobulintherapie • Lebendimpfstoffe
MEA115588 (MENSA)	<p>Mepolizumab 75 mg i.v. + Placebo s.c. alle 4 Wochen</p> <p>oder</p>	<p>Placebo i.v. + Placebo s.c.</p>	<p>Vorbehandlung mit hochdosiertem ICS und mindestens einer zusätzlichen Kontrollmedikation. Albuterol/Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt und wurde zur Verfügung gestellt.</p>

	Placebo i.v. + Mepolizumab 100 mg s.c. alle 4 Wochen		Zusätzliche Asthma Medikamente wie Theophyllin und Antileukotriene waren als Begleitmedikation, unter der Bedingung, dass sie in den drei Monaten vor der Randomisierung regelmäßig eingenommen wurden, zulässig. OCS war bei Bedarf als Begleitmedikation erlaubt
MEA115575 (SIRIUS)	Mepolizumab 100 mg s.c.	Placebo s.c.	Vorbehandlung mit OCS, hochdosiertem ICS und mindestens einer zusätzlichen Kontrollmedikation. OCS-Titration: Dem Behandlungszeitraum ging eine drei- bis achtwöchige Optimierungsphase voraus, während der die Patienten auf die niedrigste effektive OCS-Dosierung eingestellt wurden. Diese wurde in den letzten zwei Wochen der Optimierungs- und den ersten 4 Wochen der Behandlungsphase (während der Einführung der Studienmedikation) konstant gehalten. Anschließend erfolgte eine 16-wöchige Studienphase während der eine Veränderung der OCS-Dosierung nach den für diese Phase im Protokoll vorgegebenen Regeln stattfand. Während der Erhaltungsphase von vier Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation fanden keine weiteren Änderungen der OCS-Dosierung mehr statt. Albuterol/Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt und wurde zur Verfügung gestellt. Zusätzliche Asthma Medikamente wie Theophyllin und Antileukotriene waren als Begleitmedikation, unter der Bedingung, dass sie in den drei Monaten vor der Randomisierung regelmäßig eingenommen wurden, zulässig.
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)	Behandlungscharakteristika 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.
ZONDA _a			<i>Erlaubte Begleitmedikationen während der Studie:</i> • Glukokortikoide • Selektive Beta-Agonisten

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<p><i>Woche 0-Woche 8:</i> Benra 30 mg, s.c. Q4W</p> <p>• <i>Woche 12-Woche 24:</i> Benra 30 mg, s.c. Q8W ergänzt durch Placeboinjektion (s.c.) in der dazwischenliegenden Woche 4</p>	<p>• <i>Woche 0-Woche 8:</i> Passendes Placebo, s.c. Q4W</p> <p>• <i>Woche 12-Woche 24:</i> Passendes Placebo, s.c. Q4W</p>	<p>• LTRA</p> <p>• Protonenpumpeninhibitoren</p> <p>• Kortikosteroide</p> <p><i>Nicht-erlaubte Begleitmedikationen während der Studie:</i></p> <p>• Regelmäßige prophylaktische Gabe von SABA</p> <p>• SAMA_c</p> <p>• Grippeimpfstoff</p> <p>• β-Blocker</p> <p>• Andere anti-neoplastische Wirkstoffe</p> <p>• Andere systemische Medikamente für obstruktive Atemwegserkrankungen</p> <p>• Pneumokokken-Impfstoff</p> <p>• Tetanus-Impfstoff</p>
SIROCCO _a	<p>• <i>Woche 0-Woche 8:</i> Benra 30 mg, s.c. Q4W</p> <p>• <i>Woche 12-Woche 44:</i> Benra 30 mg, s.c. Q8W ergänzt durch Placeboinjektion (s.c.) in der dazwischenliegenden Woche 4</p>	<p>• <i>Woche 0-Woche 8:</i> Passendes Placebo, s.c. Q4W</p> <p>• <i>Woche 12-Woche 44:</i> Passendes Placebo, s.c. Q4W</p>	<p><i>Erlaubte Begleitmedikationen während der Studie:</i></p> <p>• Glukokortikoide</p> <p>• Selektive Beta-Agonisten (einschließlich LABA und SABA)</p> <p>• LTRA</p> <p><i>Nicht-erlaubte Begleitmedikationen während der Studie:</i></p> <p>• Regelmäßige prophylaktische Gabe von SABA_d</p>
CALIMA _a	<p>• <i>Woche 0-Woche 8:</i> Benra 30 mg, s.c. Q4W</p> <p>• <i>Woche 12-Woche 52:</i> Benra 30 mg, s.c. Q8W ergänzt durch Placeboinjektion (s.c.) in der dazwischenliegenden Woche 4</p>	<p>• <i>Woche 0-Woche 8:</i> Passendes Placebo, s.c. Q4W</p> <p>• <i>Woche 12-Woche 52:</i> Passendes Placebo, s.c. Q4W</p>	<p><i>Erlaubte Begleitmedikationen während der Studie:</i></p> <p>• Glukokortikoide</p> <p>• Selektive Beta-Agonisten (einschließlich LABA und SABA)</p> <p>• LTRA</p> <p><i>Nicht-erlaubte Begleitmedikationen während der Studie:</i></p> <p>• Regelmäßige prophylaktische Gabe von SABA_d</p>
<p>RCT = randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie), mg/kg = Milligramm pro Kilogramm, KG = Körpergewicht, i. v. = intravenös</p> <p>a: Die Interventionsgruppe 30 mg Benra Q4W ist nicht in der mITT-Population enthalten, da dieses Dosierungsschema nicht der europäischen Zulassung entspricht. b: Steroide werden, wenn sie für eine andere Krankheit als Asthma angewandt werden, als Kortikosteroide und nicht als Glukokortikoide gelistet. c: SAMA waren als Notfallmedikation bei einer Verschlechterung des Asthmas (z.B. Verwendung sofern notwendig) abgesehen von akuten Asthmaexazerbationen, nicht erlaubt. d: Regelmäßig vorgesehene SABA (am häufigsten verwendet wurden Salbutamol/Salbutamolsulfat) → SABA wurden während der Studie als Notfallmedikation zur Behandlung der Verschlechterung der Asthmasymptomatik verwendet; jedoch wurde die regelmäßig vorgesehene Anwendung von SABA bei einem Ausbleiben von Asthmasymptomen und/oder von geplanten Ausübungen abgehalten.</p> <p>Benra: Benralizumab; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; Q4W/Q8W: einmal alle 4 bzw. 8 Wochen; SABA: kurzwirksamer Beta-Agonist; SAMA: kurzwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; s.c.: subkutan</p>			

Überprüfung der Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs

Die identifizierten Studien können prinzipiell in zwei Studiendesigns eingeteilt werden, sogenannte „OCS-Reduktionsstudien“ und Studien, bei denen keine im Studienprotokoll definierte Reduktion der OCS-Dosis vorgenommen wird. Die Dupilumab-Studie VENTURE ist den OCS-Reduktionsstudien zuzuordnen, während die Studien DRI12544 und QUEST nicht als OCS-Reduktionsstudie geplant sind. Im Folgenden wird daher zunächst die Vergleichbarkeit der identifizierten Studien mit der DRI12544 und QUEST-Studie untersucht, und anschließend näher auf die Vergleichbarkeit mit der VENTURE Studie eingegangen.

Überprüfung der Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs für die Studien DRI12544 und QUEST

Die Studien DRI12544, QUEST, SIROCCO, CALIMA, C38072/3082, C38072/3083 und MENSA wurden nicht als OCS-Reduktionsstudien geplant. In der Darstellung der Studien für die jeweiligen Dossiers zur Nutzenbewertung wurden Patienten eingeschlossen, die hochdosierte ICS und einen weiteren Controller erhielten. Für alle Studien wurde dabei lediglich eine Teilpopulation der Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Tabelle 4-137 zeigt einen Vergleich der in den Nutzendossiers berichteten Patientenpopulationen.

Tabelle 4-137: Vergleich der in den Nutzendossiers berichteten Patientenpopulationen

	Dupilumab	Benralizumab	Reslizumab	Mepolizumab
Studien	DRI12544 QUEST	SIROCCO CALIMA	C38072/3082 C38072/3083	MENSA
Dargestellte Population im Nutzendossier	ICS _{high} -Population	mITT	mITT	ITT-ZVT
Abweichende Einschlusskriterien in den berichteten Populationen				
Eosinophile/ μ l Blut	≥ 150	≥ 300	≥ 400	≥ 150
Exazerbationen im Vorjahr	≥ 1	≥ 2	≥ 1	≥ 2
dauerhafter OCS-Gebrauch erlaubt	nein	ja	ja	ja

Die Antikörper Mepolizumab, Reslizumab und Benralizumab sind für Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma zugelassen. In den, in den Nutzendossiers berichteten, Patientenpopulationen wurden verschiedene Grenzwerte herangezogen, um das Kriterium des eosinophilen Asthmas zu berücksichtigen. Bei der MENSA-Studie wurde, analog zu den Dupilumab-Studien DRI12544 und QUEST, eine Patientenpopulation gezeigt, bei der ≥ 150 Eosinophile/ μ l Blut zu Baseline bzw., im Gegensatz zu DRI12544 bzw. Quest, ≥ 300 im letzten Jahr gemessen wurden. Bei den Benralizumab-Studien SIROCCO und CALIMA lag der Grenzwert bei ≥ 300 Eosinophile/ μ l Blut und bei den Reslizumab-Studien C3872/3082 und C3872/3083 bei ≥ 400 Eosinophile/ μ l Blut.

Da der Anteil der Patienten mit ≥ 400 Eosinophile/ μl Blut in den Studien DRI12544 und QUEST sehr gering ist, würde eine Berechnung mit dieser Population zu einem erheblichen Verlust an statistischer Power führen. Ein indirekter Vergleich der Studien C3872/3082 und C3872/3083 mit den Studien DRI12544 und QUEST ist demnach aufgrund dieser Einschränkung nicht möglich.

Ein weiterer wesentlicher Unterschied in den Populationen ist das Einschlusskriterium der Anzahl der schweren Exazerbationen im Vorjahr. In den Studien SIROCCO, CALIMA und MENSA wurden Patienten eingeschlossen, für die mindestens zwei Exazerbationen im Vorjahr dokumentiert waren, während das Einschlusskriterium bei den Studien DRI12544 und QUEST bei mindestens einer dokumentierten schweren Exazerbation im Vorjahr lag. Ein Vergleich der in den Nutzendossiers berichteten Patientenpopulationen dieser Studien ist daher nur bei einer Anpassungen der Patientenpopulation möglich.

Außerdem bestehen deutliche Abweichungen im Studiendesign in Bezug auf die zusätzlich eingenommenen Begleittherapie. In den Studien SIROCCO, CALIMA, C3872/3082, C3872/3083 und MENSA war eine Einnahme von OCS als Erhaltungstherapie während der Studie erlaubt. Im Gegensatz dazu wurden in die Studien DRI12544 und QUEST Asthmapatienten eingeschlossen, bei denen eine dauerhafte Einnahme von OCS aufgrund der Asthmaerkrankung noch nicht notwendig war. Eine kurzzeitige Einnahme von OCS während der Studie war lediglich im Rahmen von akuten Exazerbationen erlaubt.

Tabelle 4-138: Anteil der Patienten, die OCS-Erhaltungstherapie erhielten

Studie	Population	Studienarm	N	n (%)	durchschnittlich eingenommene OCS-Dosis/Tag [MW (SD)]
DRI12544	ICShigh-Population	Dupilumab	75	NE	NE
		Placebo	77	NE	NE
QUEST	ICShigh-Population	Dupilumab	317	NE	NE
		Placebo	172	NE	NE
SIROCCO	mITT	Benralizumab	60	50 (83,3)	NB
		Placebo	55	37 (67,3)	NB
CALIMA	mITT	Benralizumab	44	27 (54,5)	NB
		Placebo	43	28 (65,1)	NB
C3872/3082	mITT	Reslizumab	80	13 (16)	NB
		Placebo	76	27 (36)	NB
C3872/3083	mITT	Reslizumab	59	10 (17)	NB
		Placebo	69	8 (12)	NB
MENSA	ITT-ZVT	Mepolizumab	184	50 (27)	15,2 (15,08)
		Placebo	176	42 (24)	12,5 (11,08)

NE: Die Einnahme von OCS zur Erhaltungstherapie war während der Studie nicht erlaubt.
NB: Nicht berichtet.

Fazit zur Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs für die Studien DRI12544 und QUEST

Aufgrund der gravierenden Unterschiede im Studiendesign, der Begleittherapie und in den jeweiligen Patientencharakteristika wird auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet. Die Abweichungen betreffen Aspekte, die das Ergebnis der berichteten patientenrelevanten Endpunkte bedeutend beeinflussen würden. Ein indirekter Vergleich von ungleichen Populationen ist mit wesentlichen Unsicherheiten belastet. Aufgrund der Unterschiede in den Patientenpopulationen ist ein indirekter Vergleich der Studien DRI12544 und QUEST mit den Studien SIROCCO, CALIMA, C3872/3082, C3872/3083 und MENSA nicht möglich.

Überprüfung der Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs für die Studie VENTURE

Bei den „OCS-Reduktions-Studien“ werden ausschließlich Patienten mit dauerhafter OCS-Behandlung zu Baseline eingeschlossen. Das Therapieziel bei diesen Patienten ist die Reduktion der täglich eingenommenen OCS-Dosis bei gleichzeitigem Aufrechterhalten der Asthmakontrolle. Dabei soll eine Reduktion möglichst in einen Bereich unter der Cushing-Schwelle, also $< 7,5$ mg OCS/täglich, bzw. < 5 mg OCS/täglich, erreicht werden. In den „OCS-Reduktionsstudien“ wird die eingenommene OCS-Dosis nach einem vorgegebenen Titrationsschema angepasst, um die bestmögliche Systemkontrolle bei der niedrigst-möglichen OCS-Dosis zu erreichen. Bei den OCS-Reduktionsstudien sind dementsprechend Patienten eingeschlossen, deren Asthmaerkrankung bereits sehr schwerwiegend ist. Die Studien VENTURE, SIRIUS und ZONDA wurden jeweils als OCS-Reduktionsstudien konzipiert. Das Studiendesign der drei Studien ist daher prinzipiell vergleichbar. Daher werden in einem nächsten Schritt, die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Patienten überprüft.

Tabelle 4-139: Charakterisierung der Studienpopulationen für den indirekten Vergleich– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	VENTURE		SIRIUS		ZONDA	
	EOSHhigh Population		ITT-zVT Population		ITT-zVT Population	
Patientencharakteristika	Dupilumab	Placebo	Mepolizumab	Placebo	Benralizumab	Placebo
N	81	69	67	65	73	75
Demographie und Patientencharakteristika						
Alter (Jahre)						
MW (SD)	52,3 (11,4)	48,3 (13,5)	50,8 (13,01)	49,8 (10,30)	52,9 (NB)	49,9 (NB)
Altersgruppe						
< 65 Jahre n (%)	72 (88,9)	61 (88,4)	59 (88)	59 (91)	61 (93,6)	67 (89,3)
≥ 65 Jahre n (%)	9 (11,1)	8 (11,6)	8 (12)	6 (9)	12 (16,4)	8 (10,7)
Geschlecht (%)						
weiblich	30 (37,0)	25 (36,2)	43 (64)	29 (45)	47 (64,4)	48 (64,0)
männlich	51 (63,0)	44 (63,8)	24 (36)	36 (55)	26 (35,6)	27 (36,0)
BMI (kg/m²)						
MW (SD)	28,99 (5,75)	29,84 (5,99)	27,83 (5,931)	29,49 (6,087)	30,24 (NB)	28,73 (NB)
Region; n (%)						
EU	35 (43,2)	33 (47,8)	49 (73)	48 (74)	49	51
Rest der Welt	46 (56,8)	36 (52,2)	18 (27)	17 (26)	24	24
Atemwegs- und andere Krankheitsmerkmale						
Zeit seit erstmaliger Diagnose (Jahre) MW (SD)	20,47 (14,06)	18,17 (11,66)	17,5 (11,95)	20,1 (14,48)	16,34 (NB)	10,48 (NB)
Lungenfunktion						
Prä-Bronchodilatator FEV1 zu Baseline (L) MW (SD)	1,56 (0,55)	1,68 (0,61)	1,88 (0,66)	2,03 (0,81)	1,754 (0,635)	1,931 (0,662)
Prä-Bronchodilatator FEV1-Sollwert zu Baseline (%) MW (SD)	52,12 (15,25)	53,83 (14,41)	59,1 (16,86)	58,4 (18,09)	59,0 (17,9)	62,0 (16,5)
Asthmaexazerbationen						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	VENTURE		SIRIUS		ZONDA	
	EOShigh Population		ITT-zVT Population		ITT-zVT Population	
Patientencharakteristika	Dupilumab	Placebo	Mepolizumab	Placebo	Benralizumab	Placebo
N	81	69	67	65	73	75
Anzahl der schweren Asthmaexazerbationen des letzten Jahres MW (SD)	1,99 (2,18)	2,09 (2,06)	3,3 (3,43)	2,8 (2,71)	3,1 (2,83)	2,5 (1,77)
0 n (%)	17 (21,0)	12 (17,4)	12 (18)	10 (15)	NB	NB
1 n (%)	24 (29,6)	19 (27,5)	11 (16)	11 (17)	NB	NB
2 n (%)	17 (21,0)	17 (24,6)	9 (13)	14 (22)	NB	NB
3 n (%)	12 (14,8)	13 (18,8)	9 (13)	11 (17)	NB	NB
≥ 4 n (%)	11 (13,6)	8 (11,6)	26 (38)	19 (29)	NB	NB
OCS Gebrauch						
Optimierte OCS-Dosis zu Baseline (mg/Tag) MD (SD)	10,71 (6,04)	11,05 (6,11)	12,4 (7,27)	13,2 (6,31)	14,28 (7,756)	14,15 (6,353)
5 n (%)	20 (24,7)	16 (23,2)	NB	NB	NB	NB
<5 - ≤ 10 n (%)	36 (44,4)	29 (42,0)	22 (33)	17 (26)	NB	NB
<10 - ≤ 15 n (%)	13 (16,0)	14 (20,3)	26 (39)	22 (34)	NB	NB
<15 - ≤ 25 n (%)	10 (12,3)	9 (13,0)	19 (28)	26 (40)	NB	NB
> 25 n (%)	2 (2,5)	1 (1,4)	NB	NB	NB	NB
ACQ-Score						
ACQ-5 Score zu Baseline MW (SD)	2,34 (1,24)	2,49 (1,22)	2,14 (1,281)	1,99 (1,184)	2,42 * (1,21)	2,68* (0,95)
Eosinophilengruppe n (%)						
< 0,3	33 (40,7)	28 (40,6)	33 (49)	37 (57)	NB	NB
≥ 0,3	48 (59,3)	41 (59,4)	34 (51)	28 (43)	NB	NB
NB: nicht berichtet; NE: nicht erhoben * Hier wurde der ACQ-6 berichtet.						

Um die Vergleichbarkeit der relevanten Patientenpopulationen der VENTURE- und SIRIUS-, bzw. der VENTURE- und ZONDA-Studien zu überprüfen, wurden t-Tests zum Vergleich der Mittelwerte für wichtige Patientencharakteristika durchgeführt (vgl. Tabelle 4-140).

Tabelle 4-140: Vergleichbarkeit der Studienpopulationen VENTURE vs. SIRIUS, sowie VENTURE vs. ZONDA

Patientencharakteristika	VENTURE vs. SIRIUS p-Wert ^a	VENTURE vs. ZONDA p-Wert ^a
Demographie und Patientencharakteristika		
Alter (Jahre)	0,9164	0,5273 ^b
BMI (kg/m ²)	0,3020	0,8906 ^b
Atemwegs- und andere Krankheitsmerkmale		
Zeit seit erstmaliger Diagnose (Jahre)	0,6873	< 0,0001 ^b
Lungenfunktion		
Prä-Bronchodilatator FEV1 zu Baseline (L)	< 0,0001	0,0015
Prä-Bronchodilatator FEV1-Sollwert zu Baseline (%)	0,0026	< 0,0001
Asthmaexazerbationen		
Anzahl der schweren Asthmaexazerbationen des letzten Jahres	0,0017	0,0037
OCS Gebrauch		
Optimierte OCS-Dosis zu Baseline (mg/Tag)	0,0124	< 0,0001
ACQ-Score		
ACQ-5 Score zu Baseline	0,0202	0,2899 ^c
a: Mittelwerte und Standardabweichungen auf Studienebene wurden jeweils über die Summen von $\sum x_i$ und $\sum x_i^2$ über beide Behandlungsgruppen ermittelt. In Abhängigkeit vom Ergebnis des F-Tests auf Gleichheit der Varianzen wurde ein t-Test für gleiche oder für ungleiche Varianzen durchgeführt: $p_{F\text{-Test}} > 0,05$: zur Anwendung kam der t-Test für gleiche Varianzen $p_{F\text{-Test}} \leq 0,05$: zur Anwendung kam der t-Test für ungleiche Varianzen b: Berechnet unter Annahme identischer Standardabweichungen in ZONDA wie in VENTURE, da für ZONDA die Standardabweichung nicht berichtet wurde c: In VENTURE ACQ-5, in ZONDA ACQ-6		

Die Analyse der Patientencharakteristika der VENTURE- und SIRIUS-Studien zur Baseline ergibt in den Bereichen Lungenfunktion, Asthmaexazerbationen, OCS-Gebrauch und ACQ-Score signifikant unterschiedliche Ergebnisse. Die Studienpopulationen weisen in diesen, im Anwendungsgebiet relevanten Bereichen, deutliche Heterogenität auf.

Der Vergleich der VENTURE- mit der ZONDA-Studie ergibt zur Baseline in den Bereichen Zeit seit erstmaliger Asthmadignose, Lungenfunktion, Asthmaexazerbationen und OCS-

Gebrauch signifikant unterschiedliche Ergebnisse. Auch hier besteht demnach deutliche Heterogenität zwischen den Studienpopulationen.

Fazit zur Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs für die Studie VENTURE

Aufgrund der Unterschiede in den relevanten Teilpopulationen, werden die Studien VENTURE und SIRIUS bzw. VENTURE und ZONDA nicht als ausreichend ähnlich eingeschätzt, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können.

Der Vergleich macht deutlich, dass die Patienten der SIRIUS-Studie bei Studieneinschluss eine signifikant höhere Krankheitslast aufwiesen. Die Patienten der SIRIUS-Studie hatten im Vergleich zur VENTURE-Studie eine höhere Anzahl an Exazerbationen im vergangenen Jahr, schlechtere Werte im Asthmakontrollfragebogen (ACQ-5) und wurden mit einer höheren durchschnittlichen Dosis an OCS therapiert. Patienten der VENTURE-Studie wiesen jedoch bei Studienbeginn eine schlechtere Lungenfunktion auf, als Patienten der SIRIUS-Studie. Auch die Patienten der ZONDA-Studie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer allgemeinen Patientencharakteristika wesentlich von den Patienten der VENTURE-Studie. Besonders deutlich ist der Unterschied hinsichtlich der optimierten OCS-Dosis vor Beginn der Behandlungsphase. Da in den Studien eine OCS-Reduktion als primärer Endpunkt verwendet wurde, hat die optimierte OCS-Dosis zu Baseline einen potenziell hohen Einfluss auf das Ergebnis der Studien.

Aufgrund der großen Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika zwischen den identifizierten Studien wäre ein indirekter Vergleich mit wesentlichen Unsicherheiten belastet. Im vorliegenden Dossier wird daher von der Durchführung eines indirekten Vergleichs abgesehen.

4.3.2.1.4 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 4-141: 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

4.3.2.1.4.1 <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.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-142: 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.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-143: 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 4-144: 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.

Nicht zutreffend.

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 4-145: 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)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

4.3.2.1.4.2 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.

Nicht zutreffend.

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*

Nicht zutreffend

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 4-146: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	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 4-147: 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 4-148: 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 Abschnitt 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*

Nicht zutreffend.

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 4-149: 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 Abschnitt 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.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf drei multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien. Bei der DRI12544-Studie handelt es sich um eine Phase IIb Studie, bei den Studien QUEST und VENTURE um Phase III Studien. In allen drei Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Dupilumab untersucht. Im vorliegenden Dossier wurde jeweils der bewertungsrelevante Studienarm mit einer Behandlung gemäß deutscher Zulassung zur Nutzenbewertungen herangezogen.

Für die Studien DRI12544 und QUEST wurde jeweils die ICShigh-Population zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Diese Population entspricht zu einem Anteil von über 80% den Patienten, die im Versorgungsalltag für eine Therapie mit Dupilumab in Frage kommen.

Für die VENTURE-Studie wurde die Gesamtpopulation zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. Bei der VENTURE-Studie wurden Patienten mit schwerem Asthma untersucht, die zusätzlich zu einer Therapie mit hochdosierten ICS und einem weiteren Arzneimittel zur Erhaltungstherapie eine dauerhafte Therapie mit OCS erhielten. Es handelt sich hierbei um Patienten, die zu einem Anteil von über 80% im Sinne der Versorgungsrealität für eine Therapie mit Dupilumab in Frage kommen. Ergänzend wurden im vorliegenden Dossier die EOShigh- und FeNOhigh-Teilpopulationen dargestellt. Bei den Patienten mit hohen Eosinophilenwerten zu Studieneinschluss (EOShigh-Teilpopulation) handelt es sich grundsätzlich um Patienten, die laut Anwendungsgebiet auch für eine Therapie mit Mepolizumab, und teilweise auch mit Reslizumab oder Benralizumab in Frage gekommen wären. Jedoch verbleibt ein Anteil an Patienten, bei denen z.B. Mepolizumab trotz erhöhter Eosinophilenwerte keine ausreichende Wirkung zeigt und die Asthmaerkrankung trotzdem unkontrolliert verbleibt [55, 56]. Bei Patienten mit hohem FeNO (FeNOhigh-Teilpopulation) handelt es sich hingegen um Patienten, die aufgrund ihres FeNO-Wertes für eine Behandlung mit Dupilumab geeignet sind. Diese Population beinhaltet auch Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab indiziert sind. Die EOShigh- und FeNOhigh Populationen sind dabei teilweise überlappend. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der Populationen nebeneinander dargestellt und die Vergleichbarkeit diskutiert. Aufgrund der hohen Übereinstimmung der Ergebnisse in den wesentlichen Endpunkten wird der Zusatznutzen von der Gesamtpopulation abgeleitet.

Studienqualität

Die Studien wurden entsprechend der internationalen Standards der Good Clinical Practice durchgeführt. Aufgrund der Verblindung ist der Therapieeffekt nicht nur für objektiv messbare Endpunkte, sondern auch für solche, die auf einer subjektiven Einschätzung des Patienten oder des behandelnden Arztes beruhen, ohne Verzerrung beurteilbar. Das Verzerrungspotenzial kann sowohl auf Studienbene, als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft werden. Somit ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab wurden die Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Die Mortalität wurde in den Studien nicht erhoben, Todesfälle wurden jedoch im Rahmen der unerwünschten Ereignisse dokumentiert. Alle für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevante Endpunkte im Indikationsgebiet, wurden mit geeigneten Instrumenten erhoben und geeignet operationalisiert (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.3 und Abschnitt 4.2.5.2.4)

Evidenzstufe

Bei den Studien handelt es sich um randomisierte kontrollierte doppelblinde Vergleichsstudien, die sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweisen und aufgrund der hohen Ergebnissicherheit dem höchsten Evidenzgrad entsprechen (Evidenzstufe Ib). Die Evidenz aus der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien DRI12544 und QUEST ist der Evidenzstufe Ia zuzuordnen.

Fazit

Die drei dargestellten RCTs haben eine hohe Ergebnissicherheit, beinhalten jeweils einen direkten Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT und machen Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten. Daher können Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zVT abgeleitet werden, die als Belege zu werten sind. Für Endpunkte, die lediglich in einer der drei Studien erhoben wurden (z.B. OCS-Reduktion) können Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gemacht werden, die als Hinweise zu werten sind.

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. h., 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.

Vorgehen bei der Ableitung des Zusatznutzens

Die in den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE erhobenen Endpunkte lassen sich aufteilen in dichotome Endpunkte, stetige Endpunkte, Zeit-bis-zum-Ereignis-Endpunkte und Raten. Sofern auf den jeweiligen Endpunkt anwendbar, wurde das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Konfidenzintervalle der Effektmaße bestimmt. Bei dichotomen Endpunkten wurde das RR bzw. das RRR betrachtet, außer es war aufgrund von null Ereignissen in einem Arm nur das Peto-OR verfügbar. Bei Zeit-bis-zum-Ereignis-Analysen wurde das Hazard Ratio betrachtet. Bei Raten (jährliche Raten) wurde die Rate Ratio betrachtet.

Entsprechend der IQWiG-Methodik wurde bei schwerwiegenden (bzw. schweren) Symptomen und Nebenwirkungen, sowie bei Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Effekt als „erheblich“, „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,75, 0,90 oder 1,00 unterschritt. Bei nicht schwerwiegenden Symptomen und Nebenwirkungen wurde ein Effekt als „beträchtlich“ oder „gering“ eingestuft, falls die obere Grenze des 95 % KI einen Wert von 0,80 oder 0,90 unterschritt. Bei Vorliegen von

Effekten > 1 wurde mittels Kehrwertbildung das „Reversed Risk Ratio“ (RRR) gebildet und ebenfalls anhand der oben genannten Einstufung bewertet.

Die unerwünschten Ereignisse, bei denen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auftraten, wurden aufgrund ihrer fehlenden klinischen Relevanz als nicht schwerwiegende Nebenwirkungen eingestuft.

Lagen relevante, stetige Effektmaße vor, wurde bei statistisch signifikanten Mittelwertdifferenzen eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der klinischen Relevanz des beobachteten Gruppenunterschiedes herangezogen. Als Irrelevanzschwelle wurde 0,2, bzw. -0,2 verwendet. Lag das 95% KI des entsprechenden Effektschätzers vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wurde der Effekt als mindestens „gering“ eingestuft.

Für die Studien DRI12544 und QUEST wurde aufgrund der hohen Übereinstimmung der Studienpopulation und -durchführung eine Meta-Analyse berechnet. Sofern das Ergebnis des Tests auf Heterogenität der Meta-Analyse dies ermöglichte, wurde die Meta-Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Bei heterogenen Ergebnissen oder Nichtdurchführbarkeit der Meta-Analyse wurde auf die Einzelergebnisse der beiden Studien zurückgegriffen. Dabei wurde jeweils der stärkste Effekt für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen in einer Übersicht die einzelnen Endpunkte und die zugrunde liegenden Ergebnisse der Studien sowie das daraus abgeleitete Ausmaß des Zusatznutzens. In Tabelle 4-151 werden die Ergebnisse der Studien DRI12544 und QUEST aufgeführt. In Tabelle 4-152 werden die Ergebnisse der Studie VENTURE aufgeführt.

Ableitung des Zusatznutzens

Im Folgenden werden die Ergebnisse zunächst auf Endpunktebene zusammengeführt und im Anschluss eine zusammenfassende Nutzensaussage zu Dupilumab vorgenommen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt anhand der ICShigh-Population der Studien DRI12544 und QUEST, sowie der Gesamtpopulation der Studie VENTURE, da die Teilpopulationen in den wesentlichen Endpunkten ein vergleichbares Ergebnis liefern (vgl. Abschnitt 4.4.1). Bei Vorliegen einer interpretierbaren Meta-Analyse wird diese der Betrachtung der Einzelstudien vorgezogen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt gemeinsam für jugendliche und erwachsene Patienten, da die Auswertung der Subgruppe der Jugendlichen keinen Hinweis auf ein heterogenes Ergebnis lieferte.

Mortalität

Lediglich in der QUEST-Studie wurden Todesfälle im bewertungsrelevanten Studienarm beobachtet. In der Dupilumab-Gruppe verstarb ein Patient, während unter Behandlung mit der zVT vier Patienten verstarben. Durch die geringe Anzahl an Ereignissen ergibt sich kein signifikanter Beobachtungsunterschied zwischen den Gruppen. Für die Mortalität kann daher kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

Morbidität

Ziel einer Behandlung mit Dupilumab bei Patienten mit schwerem Asthma ist das Erreichen und Aufrechterhalten einer ganzheitlichen Asthmakontrolle. Dabei sollen die Symptome der Erkrankung kontrolliert und soweit möglich verbessert werden. Ein weiteres Therapieziel ist die Minimierung der asthmabezogenen Risiken, einschließlich arzneimittelassoziierter Nebenwirkungen. In diesem Zusammenhang ist insbesondere die Reduktion der OCS-Dosis zu nennen, da die dauerhafte Einnahme von OCS mit hohen Risiken und schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert ist.

OCS-Reduktion

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der VENTURE-Studie, die in der Kategorie OCS-Reduktion erhoben wurden, zeigen sich deutliche Vorteile einer Therapie mit Dupilumab im Vergleich zur zVT.

Bei der *prozentualen Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle* ergibt sich unter der Behandlung mit Dupilumab eine Reduktion der OCS-Dosis um 70% gegenüber einer Reduktion von 42% unter der Behandlung mit der zVT. Das Ausmaß des Effekts entspricht einem geringen Zusatznutzen. Bei der Untersuchung der *absoluten Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle* konnte die tägliche OCS-Dosis unter der Behandlung mit Dupilumab um durchschnittlich 7,58 mg gesenkt werden. Bei Behandlung mit der zVT liegt die mediane Reduktion lediglich bei 4,77 mg täglich. Das Ausmaß des Effekts entspricht einem geringen Zusatznutzen.

Der *Anteil der Patienten mit mindestens 50% OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle* war unter Dupilumab Behandlung signifikant erhöht. So konnte bei mehr als 81% der Patienten mit Dupilumab Behandlung die OCS-Dosis mindestens halbiert werden. Unter Behandlung mit der zVT war dies lediglich bei 53% der Patienten möglich. Das Ausmaß des Effekts entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen. Ein entscheidendes Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit schwerem OCS-abhängigem Asthma ist die Reduktion der OCS-Dosis unter die Cushing-Schwelle (7,5 mg OCS täglich bzw. 5 mg OCS täglich). Der *Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5mg/Tag bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle* lag unter Behandlung mit Dupilumab bei 73%. Unter Behandlung mit der zVT lag der Anteil lediglich bei 37%. Das Ausmaß des Effekts entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Durch das in der Studie vorgegebene Therapieschema konnten Patienten, die zu Beginn der Studie eine OCS-Dosis von 35 mg täglich erhielten, eine maximale Reduktion auf 2,5 mg täglich erreichen. Entsprechend lag die maximal mögliche OCS-Reduktion dieser Patienten bei 32,5 mg. Patienten, die eine OCS-Dosis ≤ 30 mg täglich einnahmen, konnten innerhalb des Studienverlaufs eine Reduktion bis 0 mg erreichen. Die maximal mögliche OCS-Reduktion lag demnach bei diesen Patienten zwischen 5 und 30 mg. Der *Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle* war unter Dupilumab Behandlung mit 53% deutlich höher als unter Behandlung mit der zVT (30%). Das Ausmaß des Effekts entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Reduktion der OCS-Dosis um 100% ist ein erklärtes Therapieziel in der Behandlung von schwerem OCS-abhängigem Asthma. Unter der Dupilumab Behandlung konnte der *Anteil der Patienten, die bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle kein OCS mehr benötigen*, signifikant erhöht werden. Der Anteil der Patienten, die vollständig auf die Einnahme von OCS verzichten konnten, lag unter der Dupilumab Behandlung bei 53% während der Anteil unter der Behandlung mit der zVT lediglich 30% betrug. Das Ausmaß des Effekts entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Fazit zur OCS-Reduktion

Eine Therapie mit Dupilumab ermöglicht für einen Großteil der Patienten mit schwerem OCS-abhängigem Asthma eine deutliche Reduktion der täglichen OCS-Dosis. Dabei ist es für mehr als 50% der Patienten durch die Behandlung mit Dupilumab möglich, gänzlich auf eine dauerhafte OCS-Therapie zu verzichten. In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt OCS-Reduktion ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Dupilumab gegenüber der zVT.

Asthmaexazerbationen

Asthmaexazerbationen gehen mit einer deutlichen Verschlechterung der Krankheitssymptome einher. Schwere Exazerbationen sind damit in einem hohen Maße mit zunehmender Atemnot assoziiert, die sich bis zu einer lebensbedrohlichen Symptomatik ausprägen kann. Bei der Behandlung einer schweren Exazerbation sind medikamentöse Maßnahmen, wie die Erhöhung der ICS-Dosis oder eine zumindest kurzfristige Gabe von OCS notwendig. Eine schwere Exazerbation geht damit auch mit einer Erhöhung des Risikos von arzneimittelassoziierten Nebenwirkungen einher.

Die Auswertung der Ergebnisse, die in der Endpunktkategorie Asthmaexazerbationen erhoben wurden, ergab in allen drei Studien einen deutlichen Vorteil der Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zur zVT.

Die jährliche Rate schwerer Exazerbationen konnte durch die Behandlung mit Dupilumab in allen drei Studien signifikant reduziert werden. Das Ausmaß des Effekts entspricht einem erheblichen Zusatznutzen. *Die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation* konnte durch die Behandlung mit Dupilumab in allen drei Studien signifikant verlängert werden. Das Ausmaß des Effekts entspricht einem erheblichen Zusatznutzen.

Unter der Dupilumab Behandlung konnte der *Anteil der Patienten, die im Studienverlauf unter mindestens einer schweren Exazerbation litten*, signifikant reduziert werden. Das Ausmaß des Effekts entspricht einem erheblichen Zusatznutzen.

Fazit zu Asthmaexazerbationen

Die Exazerbationskontrolle ist ein wichtiges Therapieziel und geht einher mit einer verbesserten Symptomatik sowie einer Reduktion der krankheitsassoziierten Risiken. Eine Therapie mit Dupilumab ermöglicht eine deutliche Reduktion des Risikos für Asthmaexazerbationen. In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt Asthmaexazerbationen ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dupilumab gegenüber der zVT.

Lungenfunktion

Für den Endpunkt *Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes* konnte in allen drei Studien ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab gezeigt werden. Patienten, die mit Dupilumab behandelt werden, zeigen demnach im Vergleich zu Patienten, die mit der zVT behandelt werden, eine signifikant verbesserte Lungenfunktion. Das Ausmaß des Effekts entspricht einem **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

LOAC-Ereignisse

Risikofaktoren für das Auftreten von Asthmaexazerbationen sind unter anderem ein unkontrolliertes oder schwer zu kontrollierendes Asthma, eine häufige Verwendung von Notfallmedikation oder eine schlechte Lungenfunktion (< 60% des FEV1-Sollwertes). Besonders bei schwerem Asthma treten Exazerbationen auf Grund dieser Risikofaktoren gehäuft auf. Exazerbationen können dabei eine leichte, mittelschwere oder schwere Ausprägung haben. LOAC-Ereignisse stellen Ereignisse dar, die mit einem Verlust der Asthmakontrolle einhergehen und als mittelschwere bis schwere Exazerbationen bezeichnet werden können.

Die *jährliche Rate der LOAC-Ereignisse* konnte durch die Behandlung mit Dupilumab sowohl in der DRI12544, als auch der QUEST-Studie signifikant reduziert werden. Das Ausmaß des Effekts entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen. *Die Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis* konnte durch die Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zur zVT signifikant verlängert werden. Das Risiko ein LOAC-Ereignis zu erleiden war demnach durch die Dupilumab-Behandlung signifikant reduziert. Das Ausmaß des Effekts entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen. Unter der Dupilumab Behandlung konnte der *Anteil der Patienten, die im Studienverlauf ein LOAC-Ereignis erlitten*, signifikant reduziert werden. Das Ausmaß des Effekts entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen.

Fazit zu LOAC-Ereignissen

Die Behandlung mit Dupilumab verringert deutlich das Risiko, einen Verlust der Asthmakontrolle zu erleiden, reduziert die Asthmaexazerbationen und führt zu einem verringerten Einsatz von Bedarfs- und Notfalltherapie. In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt LOAC-Ereignisse ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Als weitere Morbiditätsendpunkte wurden in den Studien die verwendete Notfallmedikation, das nächtliche Erwachen und der morgendliche und abendliche Asthmasymptomscore erhoben. Die Analyse der Endpunkte zeigt in allen Studien eine statistisch signifikante, oder zumindest numerische Verbesserung unter Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zur zVT. Eine klinische Relevanz konnte jedoch nicht gezeigt werden. Aus diesem Grund wird bei diesen Endpunkten kein Zusatznutzen abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patienten mit unkontrolliertem Asthma leiden unter täglichen Einschränkungen wie Atemnot, schwerem Husten, Keuchen, Giemen oder einem Engegefühl in der Brust. Die Kontrolle der Asthmasymptome spielt daher eine entscheidende Rolle für die Wahrnehmung der Krankheitslast durch den Patienten. Ziel der Asthmatherapie ist ein gut kontrolliertes Asthma. Die Endpunktkategorie Lebensqualität wurde unter anderem mithilfe des ACQ-5 untersucht. In der Betrachtung des Endpunktes zur Asthmakontrolle (ACQ-5) ergibt sich ein deutlicher Vorteil zugunsten von Dupilumab.

Die Meta-Analyse des *Anteils der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma* ($ACQ-5 \leq 0,75$) der Studien DRI12544 und QUEST liefert ein signifikantes Ergebnis. Das Ausmaß des Effekts entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen. In der VENTURE-Studie liegt in der Gesamtpopulation ebenfalls ein signifikantes Ergebnis vor. Das Ausmaß des Effekts entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Lebensqualität, erhoben mithilfe des ACQ-5, ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Der Lebensqualitätsfragebogen AQLQ ergab in allen drei Studien einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab. Eine klinische Relevanz konnte jedoch nicht gezeigt werden. Aus diesem Grund wird für den AQLQ kein Zusatznutzen abgeleitet.

Sicherheit

Die Erhebung der Sicherheit ergab in den drei Studien vergleichbare Ergebnisse. Bei der Betrachtung der Ergebnisse der *unerwünschten Ereignisse (UE)* sowie der *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)* zeigte sich kein Behandlungsunterschied. Bei den *Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse* konnte in allen Studien ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab festgestellt werden.

Die Ergebnisse der *unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)* sowie der *unerwünschten Ereignisse auf SOC und PT Ebene mit einem Behandlungsunterschied von $\geq 5\%$* ergaben in den Studien QUEST und VENTURE einen signifikanten Behandlungsunterschied bezüglich der Eosinophilie. Eine der molekularbiologischen Wirkungen von Dupilumab ist das Verhindern des Eintretens von Eosinophilen in Gewebe. Dies hat einen Anstieg der Anzahl von Eosinophilen im Blut zur Folge. Da die Eosinophilen bei einer Behandlung mit Dupilumab nicht verstärkt in die Gewebe eintreten, wirkt sich die Eosinophilie dementsprechend nicht auf die Organfunktion aus und führt daher nicht zu weiteren unerwünschten Nebenwirkungen. Da eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen keinen patientenrelevanten Endpunkt darstellt, wird dieses Ergebnis bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht miteinbezogen. Außerdem traten unter Dupilumab-Behandlung häufiger Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Lediglich in der QUEST-Studie führten die Ergebnisse jedoch zu einem statistisch signifikanten Effekt, wobei die Ereignisse nicht als schwerwiegend eingestuft wurden. Aus diesem Grund, und da die Ereignisse lediglich in einer Studie signifikant gehäuft auftraten, wird das Ergebnis für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen.

In der Gesamtschau ergibt sich nach Berücksichtigung der Vor- und Nachteile hinsichtlich des Endpunktes Sicherheit **kein Zusatznutzen und kein Nachteil**.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Insgesamt zeigt sich in den Endpunktkategorien Morbidiät und gesundheitsbezogene Lebensqualität eine deutliche Überlegenheit von Dupilumab gegenüber der zVT (Tabelle 4-150).

Tabelle 4-150: Zusammenfassende Übersicht über den Zusatznutzen von Dupilumab

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidiät	
OCS-Reduktion	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Asthmaexazerbationen	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Lungenfunktion	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
LOAC-Ereignisse	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
ACQ-5	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sicherheit	
alle Sicherheitsendpunkte	Kein größerer oder geringerer Nutzen.

In der Gesamtabwägung ergibt sich somit für Dupilumab ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

Dupilumab ist somit eine überaus wichtige neue Therapieoption für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist. Insbesondere Patienten, die bereits eine dauerhafte OCS-Therapie erhalten und für die keine weiteren Therapieoptionen mehr in Frage kommen, profitieren in besonderem Maße von der Behandlung mit Dupilumab.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien DRI12544, QUEST und VENTURE auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.3).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-151: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab – DRI12544 und QUEST

Endpunkt	Studie DRI12544 ICShigh Population Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Studie QUEST ICShigh Population Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ergebnis der Meta-Analyse Effektschätzer [95%-KI], p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p-Wert	Ableitung des Ausmaßes ^a
Mortalität – Todesfälle				
Anzahl der berichteten Todesfälle	-	RR: 24 Wochen: 0,00 [NB; NB]; NB 52 Wochen: 0,53 [0,03; 8,44]; 0,6541	-	kein Zusatznutzen
Morbidität – Asthma-Exazerbationen				
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen	Rate Ratio: 0,273 [0,123; 0,605]; 0,0014	Rate Ratio: 24 Wochen: 0,522 [0,361; 0,756]; 0,0006 52 Wochen: 0,543 [0,404; 0,729]; <0,0001	Rate Ratio: 0,4654 [0,3328; 0,6507]; < 0,0001 I ² = 52,2%; p = 0,1479	erheblicher Zusatznutzen
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern	Rate Ratio: 0,959 [0,199; 4,629]; 0,9584	Rate Ratio: 24 Wochen: 0,434 [0,146; 1,291]; 0,1334 52 Wochen: 0,680 [0,377; 1,226]; 0,1995	Rate Ratio: 0,5612 [0,2291; 1,3747]; 0,2063 I ² = 0,0%; p = 0,4168	
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation	HR: 0,243 [0,11; 0,537]; <0,0001	HR: 24 Wochen: 0,609 [0,422; 0,881]; 0,0084 52 Wochen: 0,624 [0,463; 0,839]; 0,0018	- ^b	
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert	HR: 0,569 [0,124; 2,621]; 0,6758	HR: 24 Wochen: 0,383 [0,131; 1,122]; 0,0803 52 Wochen: 0,521 [0,233; 1,166]; 0,1128	HR: 0,4367 [0,1815; 1,0508]; 0,0644 I ² = 0,0%; p = 0,6775	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie DRI12544 ICShigh Population Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Studie QUEST ICShigh Population Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ergebnis der Meta-Analyse Effektschätzer [95%-KI], p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p-Wert	Ableitung des Ausmaßes ^a
Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	RR: 0,29 [0,14; 0,59]; 0,0007	RR: 24 Wochen: 0,65 [0,48; 0,90]; 0,0085 52 Wochen: 0,72 [0,58; 0,90]; 0,0033	_b	
Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert	RR: 0,79 [0,18; 3,41]; 0,7535	RR: 24 Wochen: 0,40 [0,14; 1,15]; 0,0887 52 Wochen: 0,59 [0,27; 1,26]; 0,1719	RR: 0,5038 [0,2140; 1,1859]; 0,1165 I ² = 0,0%; p = 0,4609	
Morbidität – Lungenfunktion				
Absolute Veränderung des Pre-Bronchodilatator FEV1-Wertes	Hedges' g: 0,605 [0,265; 0,945] Mittelwertdifferenz: 0,21 [0,09; 0,32]; 0,0005	Hedges' g: 24 Wochen: 0,427 [0,239; 0,614] 52 Wochen: 0,471 [0,282; 0,660] Mittelwertdifferenz: 24 Wochen: 0,17 [0,10; 0,25]; <0,0001 52 Wochen: 0,19 [0,11; 0,27]; <0,0001	Hedges' g: 0,4685 [0,3043; 0,6327]; < 0,0001 I ² = 0,0%; p = 0,3689 Mittelwertdifferenz: 0,1819 [0,1191; 0,2448] < 0,0001 I ² = 0,0%; p = 0,5680	geringer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie DRI12544 ICShigh Population Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Studie QUEST ICShigh Population Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ergebnis der Meta-Analyse Effektschätzer [95%-KI], p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p-Wert	Ableitung des Ausmaßes ^a
Morbidität – LOAC Ereignisse				
Jährliche Rate des Verlusts der Asthmakontrolle	Rate Ratio: 0,275 [0,139; 0,545]; 0,0002	Rate Ratio: 24 Wochen: 0,702 [0,551; 0,895]; 0,0043 52 Wochen: 0,684 [0,542; 0,862]; 0,0014	Meta-Analyse aufgrund unterschiedlicher Operationalisierung nicht möglich.	beträchtlicher Zusatznutzen
Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis	HR: 0,242 [0,119; 0,492]; <0,0001	HR: 24 Wochen: 0,778 [0,604; 1,001]; 0,0511 52 Wochen: 0,743 [0,594; 0,93]; 0,0096		
Anteil der Patienten mit mindestens einem LOAC Ereignis	RR: 0,30 [0,16; 0,56]; 0,0002	RR: 24 Wochen: 0,87 [0,73; 1,03]; 0,1077 52 Wochen: 0,86 [0,76; 0,97]; 0,0164		
Morbidität – Notfallmedikation				
Veränderung der täglichen Verwendung von Notfallmedikation zur Baseline	Hedges' g: -0,109 [-0,448; 0,231]	Hedges' g: 24 Wochen: -0,218 [-0,406; -0,029] 52 Wochen: -0,203 [-0,393; -0,013]	Hedges' g: -0,1923 [-0,3571; -0,0275]; 0,0222 I ² = 0,0%; p = 0,5822	kein Zusatznutzen
Morbidität – Nächtliches Erwachen				
Veränderung des nächtlichen Erwachens zur Baseline	Hedges' g: 0,042 [-0,288; 0,371]	Hedges' g: 24 Wochen: -0,338 [-0,526; -0,149] 52 Wochen: -0,123 [-0,313; 0,067]	- ^b	kein Zusatznutzen
Morbidität – Asthmasymptomscore				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie DRI12544 ICShigh Population Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Studie QUEST ICShigh Population Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ergebnis der Meta-Analyse Effektschätzer [95%-KI], p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p-Wert	Ableitung des Ausmaßes ^a
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zu Baseline	Hedges' g: -0,281 [-0,612; 0,050]	Hedges' g: 24 Wochen: -0,438 [-0,626; -0,250] 52 Wochen: -0,353 [-0,542; -0,163]	Hedges' g: -0,4005 [-0,5645; -0,2365]; < 0,0001 I ² = 0,0%; p = 0,4236	geringer Zusatznutzen
Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zu Baseline	Hedges' g: -0,227 [-0,558; 0,104]	Hedges' g: 24 Wochen: -0,454 [-0,642; -0,267] 52 Wochen: -0,364 [-0,554; -0,175]	Hedges' g: -0,3989 [-0,5620; -0,2357]; <0,0001 I ² = 26,9%; p = 0,2422	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um ≥ 0,35	RRR: 0,79 [0,55; 1,15]; 0,1766	RRR: 24 Wochen: 0,84 [0,68; 1,02]; 0,0833 52 Wochen: 0,89 [0,72; 1,10]; 0,2681	RRR: 0,8281 [0,6933; 0,9891]; 0,0375 I ² = 0,0%, p = 0,7750	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um ≥ 0,35	RRR: 0,68 [0,47; 0,98]; 0,0386	RRR: 24 Wochen: 0,75 [0,59; 0,94]; 0,0143 52 Wochen: 0,92 [0,74; 1,14]; 0,4293	RRR: 0,7292 [0,5990; 0,8877]; 0,0017 I ² = 0,0%, p = 0,6589	
Morbidität – EQ-5D-VAS				
Veränderung des EQ-5D-VAS zur Baseline	Hedges' g: 0,309 [-0,048; 0,665]	Hedges' g: 24 Wochen: 0,152 [-0,046; 0,349] 52 Wochen: 0,213 [0,014; 0,411]	Hedges' g: 0,1889 [0,0161; 0,3616]; 0,0321 I ² = 0,0%, p = 0,4502	kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – ACQ-5				
Veränderung des ACQ-5 im Vergleich zur Baseline	Hedges' g: -0,515 [-0,859; -0,171]	Hedges' g: 24 Wochen: -0,293 [-0,482; -0,104]	Hedges' g: -0,3445 [-0,5101; -0,1788];	geringer Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie DRI12544 ICShigh Population Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Studie QUEST ICShigh Population Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ergebnis der Meta-Analyse Effektschätzer [95%-KI], p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p-Wert	Ableitung des Ausmaßes ^a
		52 Wochen: -0,333 [-0,524; -0,143]	<0,0001 I ² = 18,6%; p = 0,2676	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5	RRR: 0,73 [0,56; 0,93]; 0,0132	RRR: 24 Wochen: 0,93 [0,83; 1,05]; 0,2348 52 Wochen: 1,00 [0,89; 1,11]; 0,9327	RRR: 0,8910 [0,8009; 0,9913]; 0,0340 I ² = 65,3%; p = 0,0896	
Anteil der Patienten mit kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$)	RRR: 0,64 [0,34; 1,18]; 0,1496	RRR: 24 Wochen: 0,63 [0,45; 0,89]; 0,0085 52 Wochen: 0,60 [0,42; 0,86]; 0,0056	RRR: 0,6323 [0,4689; 0,8527]; 0,0027 I ² = 0,0%; p = 0,9653	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - AQLQ				
Veränderung des AQLQ im Vergleich zur Baseline Gesamtscore	Hedges' g: 0,324 [-0,028; 0,676]	Hedges' g: 24 Wochen: 0,171 [-0,023; 0,366] 52 Wochen: 0,220 [0,025; 0,416]	Hedges' g: 0,2068 [0,0365; 0,3770]; 0,0173 I ² = 0,0%; p = 0,4559	kein Zusatznutzen
Veränderung des AQLQ im Vergleich zur Baseline - Symptome	Hedges' g: 0,409 [0,057; 0,761]	Hedges' g: 24 Wochen: 0,246 [0,051; 0,441] 52 Wochen: 0,322 [0,126; 0,517]	Hedges' g: 0,2843 [0,1137; 0,4549]; 0,0011 I ² = 0,0%; p = 0,4272	
Veränderung des AQLQ im Vergleich zur Baseline – Emotionale Verfassung	Hedges' g: 0,399 [0,044; 0,753]	Hedges' g: 24 Wochen: 0,170 [-0,025; 0,365] 52 Wochen: 0,165 [-0,031; 0,360]	Hedges' g: 0,2232 [0,0523; 0,3941]; 0,0105 I ² = 18,7%; p = 0,2673	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie DRI12544 ICShigh Population Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Studie QUEST ICShigh Population Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ergebnis der Meta-Analyse Effektschätzer [95%-KI], p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p-Wert	Ableitung des Ausmaßes ^a
Veränderung des AQLQ im Vergleich zur Baseline – Einschränkung der Aktivität	Hedges' g: 0,196 [-0,157; 0,549]	Hedges' g: 24 Wochen: 0,106 [-0,089; 0,301] 52 Wochen: 0,124 [-0,071; 0,320]	Hedges' g: 0,1270 [-0,0436; 0,2977]; 0,1446 I ² = 0,0%; p = 0,6618	
Veränderung des AQLQ im Vergleich zur Baseline - Umwelteinflüsse	Hedges' g: 0,081 [-0,275; 0,437]	Hedges' g: 24 Wochen: 0,009 [-0,186; 0,204] 52 Wochen: 0,143 [-0,053; 0,338]	Hedges' g: 0,0256 [-0,1454; 0,1966]; 0,7691 I ² = 0,0%; p = 0,7281	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,5 im AQLQ	RRR: 0,84 [0,63; 1,12]; 0,2325	RRR: 24 Wochen: 0,91 [0,80; 1,04]; 0,1683 52 Wochen: 0,93 [0,83; 1,05]; 0,2486	RRR: 0,8975 [0,7966; 1,0113]; 0,0759 I ² = 0,0%; p = 0,6198	
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	RR: 1,13 [0,96; 1,32]; 0,1412	RR: 24 Wochen: 1,08 [0,95; 1,23]; 0,2275 52 Wochen: 1,01 [0,93; 1,09]; 0,8702	RR: 1,0996 [0,9946; 1,2156]; 0,0636 I ² = 0,0%; p = 0,6653	kein größerer oder geringerer Nutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	RR: 1,32 [0,37; 4,72]; 0,6709	RR: 24 Wochen: 0,64 [0,28; 1,45]; 0,2812 52 Wochen: 0,84 [0,47; 1,50]; 0,5650	RR: 0,7920 [0,3970; 1,5802]; 0,5082 I ² = 0,0%; p = 0,3492	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Studie DRI12544 ICShigh Population Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Studie QUEST ICShigh Population Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ergebnis der Meta-Analyse Effektschätzer [95%-KI], p-Wert (Test auf Gesamteffekt) I ² , Heterogenitäts p-Wert	Ableitung des Ausmaßes ^a
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,53 [0,10; 2,79]; 0,4519	RR: 24 Wochen: 0,62 [0,21; 1,82]; 0,3832 52 Wochen: 0,48 [0,20; 1,15]; 0,1009	RR: 0,5919 [0,2392; 1,4642]; 0,2564 I ² = 0,0%; p = 0,8769	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	RR: 2,11 [0,20; 22,77]; 0,5386	RR: 52 Wochen: 1,28 [0,62; 2,60]; 0,5040	NB	
<p>HR: Hazard Ratio, RR: Risk Ratio; RRR: Reversed Risk Ratio; NB: nicht berechenbar a: Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei binären Endpunkten und die Einschätzung der Aussagesicherheit erfolgt auf Basis der Schwellenwerte nach IQWiG Methodenpapier 5.0. Die Ableitung des Ausmaßes des Effektes bei stetigen Endpunkten erfolgt auf Basis von Cohen, J. (1977). b: Die Meta-Analyse wird aufgrund heterogener Ergebnisse nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-152: Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab – VENTURE

Endpunkt	VENTURE Gesamtpopulation Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	VENTURE EOShigh Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	VENTURE FeNOhigh Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität - Todesfälle				
Anzahl der berichteten Todesfälle	-	-	-	-
Morbidität – OCS-Reduktion				
Prozentuale Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle	Hedges' g: 0,628 [0,349; 0,906]	Hedges' g: 0,701 [0,376; 1,025]	Hedges' g: 0,867 [0,482; 1,251]	beträchtlicher Zusatznutzen
Absolute Reduktion der OCS-Dosis bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle	Hedges' g: 0,525 [0,246; 0,803]	Hedges' g: 0,656 [0,332; 0,981]	Hedges' g: 0,611 [0,227; 0,996]	
Anteil der Patienten mit mindestens 50% OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle	RRR: 0,68 [0,56; 0,84]; 0,0003	RRR: 0,67 [0,53; 0,86]; 0,0013	RRR: 0,75 [0,60; 0,94]; 0,0112	
Anteil der Patienten mit OCS-Reduktion auf < 5 mg/Tag bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle	RRR: 0,57; [0,43; 0,75]; < 0,0001	RRR: 0,61 [0,46; 0,81]; 0,0007	RRR: 0,81 [0,67; 0,99]; 0,0359	
Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS-Reduktion bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle	RRR: 0,62; [0,45; 0,87]; 0,0050	RRR: 0,65 [0,45; 0,93]; 0,0180	RRR: 0,61 [0,38; 0,98]; 0,0430	
Anteil der Patienten die bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle kein OCS mehr benötigen (Reduktion um 100%)	RRR: 0,62; [0,44; 0,86]; 0,0049	RRR: 0,64 [0,44; 0,92]; 0,0153	RRR: 0,60 [0,37; 0,99]; 0,0441	
Morbidität – Asthma-Exazerbationen				
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen	Rate Ratio: 0,407 [0,263; 0,630]; < 0,0001	Rate Ratio: 0,418 [0,254; 0,689]; 0,0007	Rate Ratio: 0,252 [0,133; 0,474]; <0,0001	erheblicher Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	VENTURE Gesamtpopulation Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	VENTURE EOShigh Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	VENTURE FeNOhigh Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
Jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordern	Rate Ratio: 0,577 [0,161; 2,071]; 0,3972	Rate Ratio: 0,351 [0,056; 2,190]; 0,2604	Rate Ratio: 0,195 [0,022; 1,771]; 0,1449	
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation	HR: 0,370 [0,225; 0,610]; < 0,0001	HR: 0,399 [0,223; 0,714]; 0,0020	HR: 0,237 [0,116; 0,483]; <0,0001	
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert	HR: 0,606 [0,179; 2,048]; 0,4202	HR: 0,436 [0,078; 2,445]; 0,3456	HR: 0,215 [0,025; 1,877]; 0,1644	
Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation	RR: 0,45 [0,30; 0,68]; 0,0001	RR: 0,48 [0,30; 0,77]; 0,0027	RR: 0,34 [0,19; 0,61]; 0,0003	
Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder Notfallaufnahme erfordert	RR: 0,52 [0,16; 1,67]; 0,2722	RR: 0,43 [0,08; 2,26]; 0,3155	RR: 0,17 [0,02; 1,34]; 0,0921	
Morbidität – Lungenfunktion				
Absolute Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes	Hedges' g: 0,488 [0,210; 0,767] Mittelwertdifferenz: 0,22 [0,09; 0,34]; 0,0007	Hedges' g: 0,464 [0,134; 0,795] Mittelwertdifferenz: 0,22 [0,06; 0,38]; 0,0062	Hedges' g: 0,431 [0,047; 0,815] Mittelwertdifferenz: 0,21 [0,02; 0,40]; 0,0283	geringer Zusatznutzen
Morbidität – Notfallmedikation				
Veränderung der täglichen Verwendung von Notfallmedikation zur Baseline	Hedges' g: -0,102 [-0,377; 0,173]	Hedges' g: -0,163 [-0,488; 0,162]	Hedges' g: -0,184 [-0,573; 0,206]	kein Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	VENTURE Gesamtpopulation Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	VENTURE EOShigh Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	VENTURE FeNOhigh Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
Morbidität – Nächtliches Erwachen				
Veränderung des nächtlichen Erwachens zur Baseline	Hedges' g: -0,126 [-0,401; 0,148]	Hedges' g: -0,138 [-0,462; 0,186]	Hedges' g: -0,344 [-0,724; 0,036]	kein Zusatznutzen
Morbidität – Asthmasymptomscore				
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zu Baseline	Hedges' g: -0,222 [-0,496; 0,052]	Hedges' g: -0,266 [-0,591; 0,058]	Hedges' g: -0,486 [-0,864; -0,108]	kein Zusatznutzen
Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zu Baseline	Hedges' g: -0,266 [-0,540; 0,008]	Hedges' g: -0,279 [-0,604; 0,045]	Hedges' g: -0,491 [-0,869; -0,112]	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,35$	RRR: 0,76; [0,55; 1,04]; 0,0812	RRR: 0,72 [0,50; 1,04]; 0,0798	RRR: 0,65 [0,44; 0,97]; 0,0345	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,35$	RRR: 0,78 [0,58; 1,04]; 0,0916	RRR: 0,68 [0,48; 0,98]; 0,0407	RRR: 0,66 [0,45; 0,97]; 0,0330	
Morbidität – EQ-5D-VAS				
Veränderung des EQ-5D-VAS zur Baseline	Hedges' g: 0,395 [0,114; 0,676]	Hedges' g: 0,468 [0,137; 0,799]	Hedges' g: 0,556 [0,163; 0,949]	kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – ACQ-5				
Veränderung des ACQ-5 im Vergleich zur Baseline	Hedges' g: -0,448 [-0,727; -0,169]	Hedges' g: -0,509 [-0,839; -0,179]	Hedges' g: -0,671 [-1,058; -0,284]	beträchtlicher Zusatznutzen
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im ACQ-5	RRR: 0,85 [0,66; 1,10]; 0,2111	RRR: 0,79 [0,58; 1,08]; 0,1463	RRR: 0,76 [0,53; 1,10]; 0,1430	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	VENTURE Gesamtpopulation Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	VENTURE EOShigh Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	VENTURE FeNOhigh Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$)	RRR: 0,46 [0,27; 0,78]; 0,0042	RRR: 0,41 [0,22; 0,77]; 0,0057	RRR: 0,40 [0,19; 0,84]; 0,0157	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität - AQLQ				
Veränderung des AQLQ im Vergleich zur Baseline - Gesamtscore	Hedges' g: 0,378 [0,099; 0,657]	Hedges' g: 0,504 [0,175; 0,833]	Hedges' g: 0,720 [0,330, 1,110]	kein Zusatznutzen
Veränderung des AQLQ im Vergleich zur Baseline – Symptome	Hedges' g: 0,424 [0,144; 0,703]	Hedges' g: 0,528 [0,199; 0,857]	Hedges' g: 0,719 [0,328; 1,109]	
Veränderung des AQLQ im Vergleich zur Baseline – Emotionale Verfassung	Hedges' g: 0,367 [0,087; 0,648]	Hedges' g: 0,535 [0,204; 0,866]	Hedges' g: 0,753 [0,363, 1,143]	
Veränderung des AQLQ im Vergleich zur Baseline – Einschränkung der Aktivität	Hedges' g: 0,291 [0,012; 0,570]	Hedges' g: 0,390 [0,061; 0,719]	Hedges' g: 0,580 [0,190; 0,970]	
Veränderung des AQLQ im Vergleich zur Baseline - Umwelteinflüsse	Hedges' g: 0,194 [-0,086; 0,475]	Hedges' g: 0,338 [0,008; 0,669]	Hedges' g: 0,582 [0,190; 0,975]	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im AQLQ	RRR: 0,83 [0,65; 1,05]; 0,1247	RRR: 0,81 [0,60; 1,10]; 0,1720	RRR: 0,77 [0,54; 1,10]; 0,1438	
Sicherheit				
Unerwünschte Ereignisse (UE)	RR: 0,96 [0,78; 1,18]; 0,7241	RR: 1,01 [0,79 ;1,29]; 0,9353	RR: 1,16 [0,85; 1,58]; 0,3438	kein größerer oder geringerer Nutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	RR: 1,56 [0,58; 4,22]; 0,3832	RR: 1,99 [0,53; 7,39]; 0,3055	RR: 1,20 [0,39; 3,71]; 0,7515	
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 0,26 [0,03; 2,28]; 0,2243	RR: 0,00 [NB; NB]; NB	RR: 0,50 [0,05; 5,36]; 0,5669	

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	VENTURE Gesamtpopulation Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	VENTURE EOShigh Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	VENTURE FeNOhigh Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	RR: 0,87 [0,27; 2,75]; 0,8068	RR: 0,85 [0,18; 4,09]; 0,8411	RR: 1,50 [0,26; 8,64]; 0,6500	
HR: Hazard Ratio, RR: Risk Ratio; RRR: Reversed Risk Ratio; NB: nicht berechenbar a: Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei binären Endpunkten und die Einschätzung der Aussagesicherheit erfolgt auf Basis der Schwellenwerte nach IQWiG Methodenpapier 5.0. Die Ableitung des Ausmaßes des Effektes bei stetigen Endpunkten erfolgt auf Basis von Cohen, J. (1977).				

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 Abschnitt 4.1.1 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 4-153: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.	Erheblicher 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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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:

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.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- 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.

nicht zutreffend

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).

Studie	Primärpublikation	Studienbericht	Studienregistereintrag
DRI12544	[46]	[45]	[33-35]
EFC13579 QUEST	[48]	[47]	[36-40]
EFC13691 VENTURE	[50]	[49]	[41-44]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. Global Initiative For Asthma (2019): Global strategy for asthma management and prevention - Updated 2019. [Zugriff: 10.07.2019]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
2. Buhl R, Bais R, Baur X, Berdel D, Criée C-P, Gappa M, et al. (2017): S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. AWMF. [Zugriff: 29.11.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009l_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2018): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma; 3. Auflage. Version 1 2018. [Zugriff: 21.03.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>.
4. Israel E, Reddel HK (2017): Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *New England Journal of Medicine*; 377(10):965-76.
5. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 19.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 19.08.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-036 - Dupilumab zur Behandlung von Asthma.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016): Mepolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. [Zugriff: 22.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1333/2016-05-02_A16-03_Mepolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017): Reslizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. [Zugriff: 22.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1778/2017-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Reslizumab-D-271.pdf.
10. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*; 94(4):451-5.
11. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2016): Sterbefälle, Sterbeziffern. [Zugriff: 23.05.2019]. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=12597413&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_var=0&nummer=6&p_indsp=&p_ityp=H&p_hlpnr=2&p_lfd_nr=1&p_sprache=D&p_news=&p_janein=J.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 16. März 2018.
13. Groos S, Kretschmann J, Macare C, Weber A, Hagen B (2019): Qualitätsbericht 2017 - Disease-Management-Programme in Nordrhein; Herausgeber: Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme GbR. [Zugriff: 09.07.2019]. URL: https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp17.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. [Zugriff: 15.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5169/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_TrG.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2008): Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptor-agonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag (A07-01). [Zugriff: 15.08.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A07-01_Abschlussbericht_ICS_LABA_Fixkombinationen_bei_Asthma_bronchiale_Ergaenzungsauftrag.pdf.
16. European Medicines Agency (EMA) (2015): Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma (Revision 1). [Zugriff: 23.01.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500198877.
17. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST, et al. (2004): A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest*; 126(6):1875-82.
18. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, et al. (2001): FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 107(1):61-7.
19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. (2005): Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal*; 26(2):319-38.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab. [Zugriff: 02.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2653/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_BAnz.pdf.
21. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW (2003): Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Medical care*; 41(5):582-92.
22. Shikier R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA (2006): The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes*; 4:71.
23. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED (2006): Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respiratory medicine*; 100(4):616-21.

24. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR (1999): Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *The European respiratory journal*; 14(4):902-7.
25. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE (1994): Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *Journal of clinical epidemiology*; 47(1):81-7.
26. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK (1992): Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*; 47(2):76-83.
27. Gartlehner G, Moore CG (2008): Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*; 24(2):170-7.
28. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K (2008): Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*; 26(9):753-67.
29. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG (2009): Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *British Medical Journal*; 338:b1147.
30. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT (2009): A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *Journal of clinical epidemiology*; 62(8):857-64.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Reslizumab. [Zugriff: 02.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2998/2017-07-06_AM-RL-XII_Reslizumab_D-271_BAnz.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. [Zugriff: 15.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3436/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341.pdf.
33. Sanofi|Regeneron Pharmaceuticals (2013): DRI12544|2013-000856-16|U1111-1138-3962 - An Evaluation of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Uncontrolled Asthma/ClinicalTrials (NCT01854047). Stand des Eintrags: 26 June 2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854047>
34. Sanofi-aventis recherche et développement (2013): DRI12544 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma/ICTRP (2013-000856-16). Stand des Eintrags: 22 December 2015. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000856-16-IT>
35. Sanofi-aventis recherche et développement (2013): DRI12544 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma/EU-CTR (EUCTR2013-000856-16-IT). Stand des Eintrags: 22 December 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000856-16
36. Sanofi|Regeneron Pharmaceuticals (2015): EFC13579|2014-004940-36|U1111-1163-1293 - Evaluation of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma (Liberty Asthma

- Quest)/ClinicalTrials (NCT02414854). Stand des Eintrags: 23 October 2018. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414854>
37. Sanofi (2015): 2014-004940-36;U1111-1163-1293;EFC13579 - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma/ICTRP (NCT02414854). Stand des Eintrags: 5 November 2018. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414854>
38. Sanofi-aventis Recherche & Développement (2015): EFC13579 - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma/ICTRP (2014-004940-36). Stand des Eintrags: 17 July 2017. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004940-36-GB>
39. Sanofi-aventis Recherche & Développement (2015): EFC13579 - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma - Liberty Asthma Quest/EU-CTR (EUCTR2014-004940-36-GB). Stand des Eintrags: 17 July 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004940-36
40. Sanofi-aventis Recherche & Développement (2014): A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma (Liberty Asthma Quest)/PharmNetBund (2014-004940-36). [Zugriff: 25.07.2019]. URL: <http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
41. Sanofi|Regeneron Pharmaceuticals (2015): EFC13691|2015-001573-40|U1111-1170-7152 - Evaluation of Dupilumab in Patients With Severe Steroid Dependent Asthma (VENTURE)/ClinicalTrials (NCT02528214). Stand des Eintrags: 23 October 2018. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528214>
42. Sanofi (2015): 2015-001573-40;U1111-1170-7152;EFC13691 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Steroid Dependent Asthma/ICTRP (NCT02528214). Stand des Eintrags: 5 November 2018. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02528214>
43. Sanofi-Aventis Recherche Et Developpement (2015): EFC13691 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Steroid Dependent Asthma/ICTRP (2015-001573-40). Stand des Eintrags: 29 Januar 2018. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial3.aspx?trialid=EUCTR2013-000856-16-ES>
44. Sanofi-Aventis Recherche Et Developpement (2015): EFC13691 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Steroid Dependent Asthma - VENTURE/EU-CTR (EUCTR2015-001573-40-NL). Stand des Eintrags: 29 January 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001573-40
45. Sanofi (2016): A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate dupilumab in patients with moderate to severe uncontrolled asthma; Clinical Study Report; STUDY NUMBER: DRI12544.
46. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. (2016): Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-

- to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*; 388(10039):31-44.
47. Sanofi (2017): A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with persistent asthma; Clinical Study Report; STUDY NUMBER: EFC13579; STUDY NAME: LIBERTY ASTHMA QUEST.
 48. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. (2018): Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine*; 378(26):2486-96.
 49. Sanofi (2017): A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with severe steroid dependent asthma; Clinical Study Report STUDY NUMBER: EFC13691; STUDY NAME: LIBERTY ASTHMA VENTURE.
 50. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. (2018): Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*; 378(26):2475-85.
 51. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2019): Number of patients by type 2 criteria in studies DRI12544, QUEST and VENTURE.
 52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2017): Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 08.04.2019]. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
 53. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung - Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von Arzneimitteln, letzte Änderung in Kraft getreten am 21.12.2016. [Zugriff: 09.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-436/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2016-12-21.pdf.
 54. Novartis Europharm Ltd (2005): Xolair® 150 mg Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2019 [Zugriff: 17.02.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 55. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, Chanez P, Heaney LG, Pavord I, et al. (2017): Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *The European respiratory journal*; 49(5)
 56. Emma R, Morjaria JB, Fuochi V, Polosa R, Caruso M (2018): Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience. *Ther Adv Respir Dis*; 12:1753466618808490.
 57. Drick N, Seeliger B, Welte T, Fuge J, Suhling H (2018): Anti-IL-5 therapy in patients with severe eosinophilic asthma - clinical efficacy and possible criteria for treatment response. *BMC pulmonary medicine*; 18(1):119.
 58. Zhang P, Vitari CA, Wenzel SE (2017): Real World Effectiveness and Safety of Anti-IL-5/Mepolizumab in an Academic Severe Asthma Clinic. URL: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1-MeetingAbstracts.A3187>.
 59. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M (2018): Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 141(1):110-6.e7.
 60. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C (2017): 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*; 2(3):36-45.

61. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2013.
62. Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M (2018): Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland - Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. Journal of Health Monitoring; 3(3):e13136.
63. Akmatov M, Holstiege J, Steffen A, Bätzing J (2018): Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bronchiale – Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009-2016). Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) Versorgungsatlas-Bericht Nr 18/08.
64. Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklösch M, Schlaud M (2014): Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt; 57:771-8.
65. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E (2005): Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respiratory medicine; 99(5):553-8.
66. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2014): MEA115588: A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Center Study of the Efficacy and Safety of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects with Severe Uncontrolled Refractory Asthma; Clinical Study Report. [Zugriff: 03.07.2019]. URL: [https://filehosting-v2.pharmacm.com/api/Attachment/Download?tenantId=80217381&parentIdentifier=115588&attachmentIdentifier=6c5d8406-dff5-4a71-9efa-05e354768e49&fileName=gsk-115588-clinical-study-report2-redact.pdf&versionIdentifier=.](https://filehosting-v2.pharmacm.com/api/Attachment/Download?tenantId=80217381&parentIdentifier=115588&attachmentIdentifier=6c5d8406-dff5-4a71-9efa-05e354768e49&fileName=gsk-115588-clinical-study-report2-redact.pdf&versionIdentifier=)
67. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. (2014): Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med; 371(13):1198-207.
68. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2014): MEA115575: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma; Clinical Study Report. [Zugriff: 07.02.2019]. URL: [https://filehosting-v2.pharmacm.com/api/Attachment/Download?tenantId=80217381&parentIdentifier=115575&attachmentIdentifier=3abd6c91-4f5b-4993-b84a-dda317e86d06&fileName=gsk-115575-clinical-study-report-redact.pdf&versionIdentifier=.](https://filehosting-v2.pharmacm.com/api/Attachment/Download?tenantId=80217381&parentIdentifier=115575&attachmentIdentifier=3abd6c91-4f5b-4993-b84a-dda317e86d06&fileName=gsk-115575-clinical-study-report-redact.pdf&versionIdentifier=)
69. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. (2014): Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med; 371(13):1189-97.
70. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, 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; 3(5):355-66.
71. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. (2017): Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. N Engl J Med; 376(25):2448-58.
72. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. (2018): Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe

- asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *The Lancet Respiratory medicine*; 6(1):51-64.
73. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. (2016): Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*; 388(10056):2128-41.
 74. AstraZeneca GmbH (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Benralizumab (Fasenra®) Modul 4. [Zugriff: 03.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2307/2018-02-14_Modul4A_Benralizumab.pdf.
 75. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (2016): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Mepolizumab (Nucala®) Modul 4. [Zugriff: 22.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1331/2016-01-28_Modul4A_Mepolizumab.pdf.
 76. TEVA GmbH (2017): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Reslizumab (CINQAERO®) Modul 4. [Zugriff: 22.12.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1777/2017-01-15_Modul4A_Reslizumab.pdf.
 77. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*; 94(4):451-5.

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

Tabelle 4-154: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.07.2019	
Zeitsegment	1974 to 2019 May 10	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [77]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	random*.tw. OR placebo*.mp. OR double-blind*.tw.	1675386
2	exp dupilumab/	1031
3	dupilumab*.mp.	1075
4	(SAR-231893 OR SAR231893 OR SAR 231893).mp.	24
5	(REGN-668 OR REGN668 OR REGN 668).mp.	33
6	Dupixent*.mp.	49
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	1085
8	1 AND 7	330
9	exp asthma/	244281
10	asthma.mp.	273519
11	9 OR 10	274388
12	8 AND 11	187

Tabelle 4-155: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) 1946 to April Week 5 2019; Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to May 10, 2019; Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 10, 2019; Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print May 10, 2019	
Datum der Suche	04.07.2019	
Zeitsegment	1946 to July 03, 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [77]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	841828
2	dupilumab*.mp.	303
3	(SAR-231893 OR SAR231893 OR SAR 231893).mp.	133
4	(REGN-668 OR REGN668 OR REGN 668).mp.	5
5	Dupixent*.mp.	19
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	334
7	1 AND 6	59
8	exp asthma/	123299
9	asthma.mp.	165992
10	8 OR 9	166290
11	7 AND 10	19

Tabelle 4-156: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	04.07.2019	
Zeitsegment	uneingeschränkt	
Suchfilter	keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	dupilumab*	224
2	SAR231893 OR SAR 231893 OR SAR-231893	37
3	REGN688 OR REGN 688 OR REGN-688	0
4	Dupixent*	3
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	234
6	asthma*	34767
7	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10978
8	#6 OR #7	34767
9	#5 AND #8	120
10	Einschränkung: Trials	114

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 320 Treffer, davon waren 62 Dubletten. Die verbleibenden 258 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent.

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

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

Tabelle 4-157: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.07.2019 (Expert Search)
Suchstrategie	(dupilumab OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR SAR231893 OR REGN 668 OR REGN-668 OR REGN668 OR dupixent) AND asthma
Treffer	26
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.07.2019
Suchstrategie	(dupilumab OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR SAR231893 OR REGN 668 OR REGN-668 OR REGN668 OR dupixent) AND asthma
Treffer	17
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.07.2019
Suchstrategie	dupilumab AND asthma OR SAR231893 AND asthma OR REGN668 AND asthma OR dupixent ^a
Treffer	34 (74 records for 34 trials)
Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	25.07.2019
Suchstrategie	Dupilumab [active substance] ODER SAR231893 [active substance] ODER REGN668 [active substance] ODER Dupilumab [Textfelder] ODER SAR231893 [Textfelder] ODER REGN668 [Textfelder] ODER dupixent [active substance] ODER dupixent [Textfelder] ^a
Treffer	20
^a Die Suche nach Variationen von SAR231893 (wie SAR 231893 etc.) oder REGN668 führte nicht zu weiteren Treffern.	

Die Suche in clinicaltrials.gov ergab 26 Treffer. Darunter waren 3 relevante Studien im Anwendungsgebiet.

Die Suche in EU-CTR ergab 17 Treffer. Es handelt sich dabei ausnahmslos um Studien, die bereits durch die Suche in clinicaltrials.gov identifiziert wurden.

Die Suche in ICTRP ergab 34 Treffer. Es handelt sich dabei ausnahmslos um Studien, die bereits durch die Suche in clinicaltrials.gov identifiziert wurden. Die höhere Trefferzahl im Vergleich zu clinicaltrials.gov ergibt sich durch Studien, die mit mehreren Einträgen vertreten sind.

Die Suche in PharmNet.Bund ergab 20 Treffer. Die Einschränkung nach kontrollierten Studien ergab 13 Treffer. Es handelt sich dabei ausnahmslos um Studien, die bereits durch die Suche in clinicaltrials.gov identifiziert wurden.

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 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund	Kommentar
1	Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. (2019): Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. <i>British Journal of Dermatology</i> ; 09:09.	Publikation enthält keine zusätzlichen, relevanten Ergebnisse.	Die Publikation zeigt Ergebnisse der Patienten mit Konjunktivitis, u.a. in den Studien DRI12544, QUEST und VENTURE.
2	Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, et al. (2018): Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. <i>Advances in Therapy</i> ; 35(5):737-48.	Publikation enthält keine zusätzlichen relevanten Ergebnisse	Publikation des Studienprotokolls der QUEST-Studie
3	Corren J, Castro M, Chanez P, Fabbri L, Joish VN, Amin N, et al. (2019): Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. <i>Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology</i> ; 122(1):41-9.e2.	Publikation enthält keine zusätzlichen, relevanten Ergebnisse.	In der Publikation sind u.a. Ergebnisse zum ACQ-5 und AQLQ der Studie DRI12544 dargestellt.
4	Iftikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D (2018): Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis. <i>Lung</i> ; 196(5):517-30.	Publikation enthält keine relevanten Ergebnisse	Meta-Analyse, die auch die Studien ACT11457 und DRI12544 einschließt, jedoch nicht auf die ICShigh-Population einschränkt
5	Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, et al. (2018): Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> ; 142(1):171-7.e1.	Publikation enthält keine zusätzlichen, relevanten Ergebnisse.	Die Publikation zeigt Ergebnisse der Patienten mit Rhinitis in QUEST und DRI12544.
6	Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. (2013): Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. <i>New England journal of medicine</i> ; 368(26):2455-66.	Die Studiendauer ist zu kurz.	Publikation zur Phase 2a Studie ACT11457.

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 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle: Zusammenfassende Darstellung der ausgeschlossenen Studien, die durch die Studienregistersuche identifiziert wurden

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-10
clinicaltrials.gov	26	23	3
EU-CTR	17	14	3
ICTRP	34	29	5
PharmNet.Bund	20	19	1
Summe	97	85	12

Tabelle: Liste der Ausschlussgründe, die bei der Suche in Studienregistern verwendet wurden

Kurzbezeichnung	Ausschlussgrund	
A1	Patientenpopulation	Die Population sind nicht Erwachsene und/oder Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.
A2	Intervention	Die Intervention ist nicht Dupilumab.
A3	Komparator	Der Komparator entspricht nicht der zVT.
A4	Endpunkte	Keine patientenrelevanten Endpunkte sind berichtet.
A5	Studientyp	Die Studie ist keine RCT.
A6	Behandlungsdauer	Die Behandlungsdauer ist < 24 Wochen.
A7	Publikationstyp	Es ist kein Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung verfügbar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle: Ein- und Ausschluss der Studien, die durch die Studienregistersuche identifiziert wurden

#	Studien-ID	Quelle	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT03694158	Boston Children's Hospital (2018): P00029072 - Effect of IL-4RaR576 Polymorphism on Response to Dupilumab in Adolescents and Adults With Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03694158). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03694158	A4
2	NCT03560466	Sanofi (2018): LTS14424 2017-003317-25 (EudraCT Number) U1111-1200-1757 (Other Identifier: UTN) - One Year Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Pediatric Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT03560466). Stand des Eintrags: 06.05.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03560466	A1
3	NCT01312961	Sanofi (2011): ACT11457 U1111-1117-7826 (Other Identifier: UTN) - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR231893/REGN668 Administered Subcutaneously Once Weekly for 12 Weeks in Patients With Persistent Moderate to Severe Eosinophilic Asthma Who Are Partially Controlled/Uncontrolled by Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting beta2 Agonist Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT01312961). Stand des Eintrags: 08.06.2017. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01312961	A6
4	NCT02528214	Sanofi (2015): EFC13691 2015-001573-40 (EudraCT Number) U1111-1170-7152 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Steroid Dependent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02528214). Stand des Eintrags: 23.10.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02528214	Eingeschlossen VENTURE
5	NCT03782532	Sanofi (2018): EFC13995 U1111-1175-0772 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel-group Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03782532). Stand des Eintrags: 08.04.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03782532	A7
6	NCT02948959	Sanofi (2016): EFC14153 2016-001607-23 (EudraCT Number) U1111-1179-4851 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Children 6 to <12 Years of Age With Uncontrolled Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02948959). Stand des Eintrags: 06.05.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02948959	A1
7	NCT03387852	Sanofi (2017): ACT15102 2017-003289-29 (EudraCT Number) U1111-1194-2185 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 12-week Proof-of-Concept (PoC) Study to	A6

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR440340 and the Coadministration of SAR440340 and Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Asthma Who Are Not Well Controlled on Inhaled Corticosteroid (ICS) Plus Long-acting β 2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03387852). Stand des Eintrags: 19.04.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03387852	
8	NCT02414854	Sanofi (2015): EFC13579 2014-004940-36 (EudraCT Number) U1111-1163-1293 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02414854). Stand des Eintrags: 23.10.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02414854	Eingeschlossen QUEST
9	NCT03884842	McMaster University (2019): 11963 - A Two-arm, Placebo-controlled Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Dupilumab on Airway Hyper-responsiveness and Ventilation Heterogeneity in Patients With Asthma With a "T2 Immune Signature" - ClinicalTrials.gov (NCT03884842). Stand des Eintrags: 21.03.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03884842	A6
10	NCT01854047	Sanofi (2013): DRI12544 2013-000856-16 (EudraCT Number) U1111-1138-3962 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Uncontrolled Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT01854047). Stand des Eintrags: 26.06.2017. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01854047	Eingeschlossen DRI12544
11	NCT02134028	Sanofi (2014): LTS12551 2013-003856-19 (EudraCT Number) U1111-1117-6745 (Other Identifier: UTN) - Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT02134028). Stand des Eintrags: 06.05.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02134028	A5
12	NCT03620747	Sanofi (2018): LPS15023 2017-002134-23 (EudraCT Number) U1111-1196-5369 (Other Identifier: UTN) - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Asthma Who Completed the TRAVERSE-LTS12551 Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03620747). Stand des Eintrags: 09.05.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03620747	A5
13	NCT03112577	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R3500-AS-1633 2016-003165-26 (EudraCT Number) SAR440340 (Other Identifier: Sanofi) - A Randomized, Placebo-controlled, Parallel Panel Study to Assess the Effects of REGN3500, Dupilumab, and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab on Markers of Inflammation After Bronchial Allergen Challenge in Patients With Allergic Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03112577). Stand des Eintrags: 28.05.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03112577	A1
14	NCT02573233	Sanofi (2015): PDY14192 2015-001572-22 (EudraCT Number) U1111-1170-7168 (Other Identifier: UTN) - An Exploratory, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Effects of Dupilumab on Airway Inflammation	A6

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		of Adults With Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02573233). Stand des Eintrags: 28.01.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02573233	
15	NCT03020810	Sally E. Wenzel MD (2017): None - Dupilumab Compassionate Use Study - ClinicalTrials.gov (NCT03020810). Stand des Eintrags: 07.03.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03020810	A5
16	NCT03549416	UMC Utrecht (2018): 18/239 - BioDay Registry: Data Collection Regarding Dupixent in Patients With Atopic Dermatitis in Daily Practice - ClinicalTrials.gov (NCT03549416). Stand des Eintrags: 13.06.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03549416	A1
17	NCT01920893	Sanofi (2013): ACT12340 2013-001803-35 (EudraCT Number) U1111-1130-6475 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Placebo Controlled, 2 Arm Study To Evaluate Dupilumab In Patients With Bilateral Nasal Polyposis And Chronic Symptoms Of Sinusitis - ClinicalTrials.gov (NCT01920893). Stand des Eintrags: 26.06.2017. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01920893	A1
18	NCT02912468	Sanofi (2016): EFC14146 2015-003101-42 (EudraCT Number) U1111-1178-5390 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, 24-Week Treatment, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab Every Other Week, in Patients With Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy With Intranasal Corticosteroids - ClinicalTrials.gov (NCT02912468). Stand des Eintrags: 15.08.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02912468	A1
19	NCT02898454	Sanofi (2016): EFC14280 2015-001314-10 (EudraCT Number) U1111-1170-7180 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, 52-week, Placebo Controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab, in Patients With Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy With Intranasal Corticosteroids - ClinicalTrials.gov (NCT02898454). Stand des Eintrags: 26.11.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02898454	A1
20	NCT03679676	Stanford University (2018): Pending - Phase 2 Randomized Controlled Trial Using Biologics to Improve Multi OIT Outcomes - ClinicalTrials.gov (NCT03679676). Stand des Eintrags: 25.09.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03679676	A6
21	NCT02260986	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1224 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Demonstrate the Efficacy and Long-Term Safety of Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02260986). Stand des Eintrags: 17.10.2017. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02260986	A1
22	NCT03595488	Rochester General Hospital (2018): 1828-A-18 - Dupilumab as add-on Therapy for Aspirin-exacerbated Respiratory Disease (AERD) - ClinicalTrials.gov (NCT03595488). Stand des Eintrags: 06.09.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03595488	A1
23	NCT03720470	Pfizer (2018): B7451029 COMPARE (Other Identifier: Alias Study Number) 2018-002573-21 (EudraCT Number) - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		SAFETY OF PF-04965842 AND DUPILUMAB IN COMPARISON WITH PLACEBO IN ADULT SUBJECTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY, WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - ClinicalTrials.gov (NCT03720470). Stand des Eintrags: 09.05.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03720470	
24	NCT03738397	AbbVie (2018): M16-046 2018-002264-57 (EudraCT Number) - A Phase 3b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03738397). Stand des Eintrags: 22.04.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03738397	A1
24	NCT03720470	Pfizer (2018): B7451029 COMPARE (Other Identifier: Alias Study Number) 2018-002573-21 (EudraCT Number) - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-04965842 AND DUPILUMAB IN COMPARISON WITH PLACEBO IN ADULT SUBJECTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY, WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - ClinicalTrials.gov (NCT03720470). Stand des Eintrags: 17.06.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03720470	A1
25	NCT03738397	AbbVie (2018): M16-046 2018-002264-57 (EudraCT Number) - A Phase 3b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03738397). Stand des Eintrags: 18.06.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03738397	A1
26	NCT03983460	Association pour la Recherche Clinique et Immunologique (2019): 18082A0002 - Dupilumab Impact on Skin Resident Memory T Cells - ClinicalTrials.gov (NCT03983460). Stand des Eintrags: 12.06.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03983460	A1
EU-CTR			
27	2014-004940-36	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2015): EFC13579 - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma (Liberty Asthma Quest) - EU-CTR (2014-004940-36). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004940-36	Eingeschlossen QUEST
28	2017-003317-25	Sanofi-aventis recherche & développement (2018): LTS14424 - One year study to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in pediatric patients with asthma who participated in a previous dupilumab asthma clinical study - EU-CTR (2017-003317-25). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003317-25	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

29	2013-003856-19	Sanofi-aventis recherche et développement (2016): LTS12551 - Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - EU-CTR (2013-003856-19). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003856-19	A5
30	2017-002134-23	sanofi-aventis groupe (2018): LPS15023 - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Asthma who Completed the TRAVERSE-LTS12551 Clinical Trial - EU-CTR (2017-002134-23). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002134-23	A5
31	2013-000856-16	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): DRI12544 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma - EU-CTR (2013-000856-16). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000856-16	Eingeschlossen DRI12544
32	2015-001572-22	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): PDY14192 - An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma - EU-CTR (2015-001572-22). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001572-22	A6
33	2016-001607-23	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2017): EFC14153 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Children 6 to <12 Years of Age with Uncontrolled Persistent Asthma - EU-CTR (2016-001607-23). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001607-23	A1
34	2015-001573-40	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): EFC13691 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Steroid Dependent Asthma - EU-CTR (2015-001573-40). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001573-40	Eingeschlossen VENTURE
35	2017-003289-29	Sanofi-aventis recherche & développement (2018): ACT15102 - SAR440340/REGN3500 and the Coadministration of SAR440340 and Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Asthma who are not well Controlled on Inhaled Corticosteroid (ICS) plus Long-acting β_2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - EU-CTR (2017-003289-29). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003289-29	A6
36	2015-003101-42	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2016): EFC14146 - A Randomized, 24-Week Treatment, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab 300 mg Every Other Week, in Patients with Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy with Intranasal Corticosteroids - EU-CTR (2015-003101-42). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003101-42	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

37	2015-001314-10	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2016): EFC14280 - A Randomized, Double-blind, 52-week, Placebo Controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab, in Patients with Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy with Intranasal Corticosteroids - EU-CTR (2015-001314-10). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001314-10	A1
38	2013-001803-35	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): ACT12340 - A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Placebo Controlled, 2 Arm Study To Evaluate Dupilumab In Patients With Bilateral Nasal Polyposis And Chronic Symptoms Of Sinusitis - EU-CTR (2013-001803-35). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001803-35	A1
39	2006-000215-22	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2006): HH3104994 - A randomised, double blind, placebo controlled, two-way crossover, three phase, study, to investigate the trial models, Vienna Challenge Chamber, in and out of season, and Park Study in season and the clinical efficacy of repeat doses of fluticasone propionate in subjects with seasonal allergic rhinitis (SAR). - EU-CTR (2006-000215-22). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000215-22	A1
40	2018-001324-19	Marinomed Biotech AG (2018): BDS_18_01 - Demonstration of therapeutic equivalence/non-inferiority as well as early onset of action of the novel water-soluble budesonide nasal spray (Budesolv) compared with marketed Rhinocort® aqua 64 in patients suffering from grass pollen induced allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis with or without controlled asthma. - EU-CTR (2018-001324-19). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001324-19	A1
41	2010-023176-12	Biotech Tools sa (2010): BTT-gpASIT005 - Clinical efficacy, immunogenicity, clinical tolerability and assessment of safety of gpASIT+TM administered orally, according to two administration schedules, for the prophylaxis of seasonal grass pollen rhinoconjunctivitis - EU-CTR (2010-023176-12). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023176-12	A1
42	2013-000056-18	BioTech Tools S.A. (2013): BTT-gpASIT007 - Safety, clinical tolerability and immunogenicity of increasing doses of gpASIT+TM administered subcutaneously to hay fever patients. A Phase IIa dose-escalation study. - EU-CTR (2013-000056-18). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000056-18	A1
43	2013-005445-37	BioTech Tools s.a. (2014): BTT-gpASIT008 - A prospective, randomized, double-blind placebo-controlled multi-centre dose-finding study of 3 different regimens of gpASIT+TM administered subcutaneously to adult patients with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis - EU-CTR (2013-005445-37). [Zugriff: 05.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005445-37	A1

ICTRP			
44	2013-003856-19	Sanofi-aventis recherche et développement (2014): LTS12551 - Open label extension study to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in patients with asthma who participated in previous dupilumab asthma clinical study - WHO ICTRP (EUCTR2013-003856-19-ES). Stand des Eintrags: 01.06.2014. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003856-19-ES	A5
45	2013-000856-16	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): DRI12544 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma - WHO ICTRP (EUCTR2013-000856-16-IT). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000856-16-IT	Eingeschlossen DRI12544
46	2014-004940-36	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2015): EFC13579 - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma - Liberty Asthma Quest - WHO ICTRP (EUCTR2014-004940-36-GB). Stand des Eintrags: 01.07.2017. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004940-36-GB	Eingeschlossen QUEST
47	NCT01312961	Sanofi (2011): ACT11457 U1111-1117-7826 - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR231893/REGN668 Administered Subcutaneously Once Weekly for 12 Weeks in Patients With Persistent Moderate to Severe Eosinophilic Asthma Who Are Partially Controlled/Uncontrolled by Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting beta2 Agonist Therapy - WHO ICTRP (NCT01312961). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01312961	A6
48	2015-001573-40	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): EFC13691 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Steroid Dependent Asthma - VENTURE - WHO ICTRP (EUCTR2015-001573-40-NL). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001573-40-NL	Eingeschlossen VENTURE
49	2015-001572-22	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): PDY14192 - An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma - WHO ICTRP (EUCTR2015-001572-22-DE). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001572-22-DE	A6
50	NCT03020810	Sally E. Wenzel MD (2017): PRO16120334 - Dupilumab Compassionate Use Study - WHO ICTRP (NCT03020810). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03020810	A5
51	NCT03112577	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2016-003165-26 R3500-AS-1633 SAR440340 - A Randomized, Placebo-controlled, Parallel Panel Study to Assess the Effects of REGN3500, Dupilumab, and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab on Markers of Inflammation After Bronchial Allergen Challenge in Patients With	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Allergic Asthma - WHO ICTRP (NCT03112577). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112577	
52	NCT03549416	UMC Utrecht (2018): 18/239 - BioDay Registry: Data Collection Regarding Dupixent in Patients With Atopic Dermatitis in Daily Practice - WHO ICTRP (NCT03549416). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03549416	A1
53	2017-002134-23	sanofi-aventis groupe (2018): LPS15023 - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Asthma who Completed the TRAVERSE-LTS12551 Clinical Trial - WHO ICTRP (EUCTR2017-002134-23-FR). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002134-23-FR	A5
54	NCT03428646	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1762 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving DUPIXENT® for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03428646). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428646	A1
55	2017-004458-41	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-01 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept phase 2, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with chronic spontaneous urticaria despite H1-antihistamine treatment. - WHO ICTRP (EUCTR2017-004458-41-DE). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004458-41-DE	A1
56	NCT02414854	Sanofi (2015): 2014-004940-36 EFC13579 U1111-1163-1293 - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - WHO ICTRP (NCT02414854). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414854	Eingeschlossen QUEST
57	NCT02528214	Sanofi (2015): 2015-001573-40 EFC13691 U1111-1170-7152 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Steroid Dependent Asthma - WHO ICTRP (NCT02528214). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02528214	Eingeschlossen VENTURE
58	2018-002830-19	Toulouse University Hospital (2018): RC31-18-0269 - A randomized, double blind placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate to severe hand eczema refractory to highly potent topical corticosteroids - DUPECZEMAIN - WHO ICTRP (EUCTR2018-002830-19-FR). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002830-19-FR	A1
59	2018-003642-17	Medical University Graz (2018): OFM_DUPI_01 - AN EXPLORATORY STUDY TO INVESTIGATE THE BIOAVAILABILITY AND PHARMACODYNAMICS OF DUPILUMAB IN DERMAL INTERSTITIAL FLUID OF ATOPIC DER-MATITIS PATIENTS - WHO ICTRP (EUCTR2018-003642-17-AT). Stand des	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003642-17-AT	
60	2017-001262-25	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-02 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, multicenter, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the exploratory efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with cholinergic urticaria despite H1-antihistamine treatment. - WHO ICTRP (EUCTR2017-001262-25-DE). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001262-25-DE	A1
61	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): 107969 R668-AD-1652 - A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with topical corticosteroids in patients, =6 years to <12 years of age, with severe atopic dermatitis - WHO ICTRP (EUCTR2016-004997-16-CZ). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004997-16-CZ	A1
62	NCT02573233	Sanofi (2015): 2015-001572-22 PDY14192 U1111-1170-7168 - An Exploratory, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Effects of Dupilumab on Airway Inflammation of Adults With Persistent Asthma - WHO ICTRP (NCT02573233). Stand des Eintrags: 01.02.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02573233	A6
63	NCT03884842	McMaster University (2019): 11963 - A Two-arm, Placebo-controlled Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Dupilumab on Airway Hyper-responsiveness and Ventilation Heterogeneity in Patients With Asthma With a "T2 Immune Signature" - WHO ICTRP (NCT03884842). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884842	A6
64	JPRN-UMIN000036256	Showa university (2019): - Indirect comparison of dupilumab and benralizumab in patients with inadequately controlled asthma - dupilumab versus benralizumab in inadequately controlled asthma - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000036256). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036256	A7
65	JPRN-UMIN000032807	Sanofi K.K. (2018): - Dupixent Special Drug Use Investigation for long term use - Dupixent Special Drug Use Investigation for long term use - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000032807). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032807	A1
66	JPRN-UMIN000036337	Japanese Red Cross Medical Center (2019): - Prospective study on identification of clinical predictive biomarkers and efficacy/safety of dupilumab for uncontrolled asthma - J-DREAM - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000036337). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036337	A6
67	NCT03387852	Sanofi (2017): 2017-003289-29 ACT15102 U1111-1194-2185 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 12-week Proof-of-Concept (PoC) Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR440340 and the Coadministration of SAR440340 and Dupilumab in Patients With Moderate-	A6

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		to-severe Asthma Who Are Not Well Controlled on Inhaled Corticosteroid (ICS) Plus Long-acting β_2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - WHO ICTRP (NCT03387852). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387852	
68	NCT03694158	Boston Children's Hospital (2018): P00029072 - Effect of IL-4RaR576 Polymorphism on Response to Dupilumab in Adolescents and Adults With Asthma - WHO ICTRP (NCT03694158). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03694158	A1
69	NCT03620747	Sanofi (2018): 2017-002134-23 LPS15023 U1111-1196-5369 - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Asthma Who Completed the TRAVERSE-LTS12551 Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT03620747). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03620747	A5
70	NCT02134028	Sanofi (2014): 2013-003856-19 LTS12551 U1111-1117-6745 - Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - WHO ICTRP (NCT02134028). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02134028	A5
71	NCT02948959	Sanofi (2016): 2016-001607-23 EFC14153 U1111-1179-4851 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Children 6 to - WHO ICTRP (NCT02948959). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02948959	A1
72	NCT03560466	Sanofi (2018): 2017-003317-25 LTS14424 U1111-1200-1757 - One Year Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Pediatric Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - WHO ICTRP (NCT03560466). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03560466	A1
73	NCT03782532	Sanofi (2018): EFC13995 U1111-1175-0772 - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel-group Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - WHO ICTRP (NCT03782532). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03782532	A7
74	CTRI/2019/01/016928	Sanofi Synthelabo India Pvt Limited (2019): NIL - A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of Dupilumab in patients with persistent asthma - Dupilumab - WHO ICTRP (CTRI/2019/01/016928). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/016928	A7
75	NCT03992417	Sanofi (2019): OBS15990 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving Dupixent® for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03992417). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992417	A1
76	JPRN-JapicCTI-184089	Sanofi K.K. (2018): NCT03620747 - Open-label, interventional, cohort study to evaluate long-term safety of dupilumab in patients with moderate to severe asthma who completed the TRAVERSE-LTS12551 clinical trial -	A5

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

		WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184089). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184089	
77	JPRN-UMIN000036992	Sanofi K.K. (2019): - Dupixent Specified Drug Use Investigation for long term use (Asthma) - Dupixent Specified Drug Use Investigation for long term use (Asthma) - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000036992). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 05.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036992	A5
PharmNet.Bund			
78	2018-001543-30	Regeneron Pharmaceuticals I (2018): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2a Study to Assess the Efficacy and Safety of Regn3500 Monotherapy and Combination of Regn3500 Plus Dupilumab in Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (2018-001543-30). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
79	2018-001953-28	Sanofi-aventis R, Développement (2018): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with Type 2 inflammation (2018-001953-28). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
80	2017-001262-25	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2017): A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, multicenter, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the exploratory efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with cholinergic urticaria despite H1-antihistamine treatment. - PharmNet.Bund (2017-001262-25). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
81	2017-004458-41	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2017): A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with chronic spontaneous urticaria despite H1-antihistamine treatment. - PharmNet.Bund (2017-004458-41). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
82	2017-002134-23	sanofi-aventis groupe (2017): Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Asthma who Completed the TRAVERSE-LTS12551 Clinical Trial - PharmNet.Bund (2017-002134-23). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
83	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2016): A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with topical corticosteroids in patients ≥ 6 years to < 12 years of age, with severe atopic dermatitis PIP number: P/069/2017 - PharmNet.Bund (2016-004997-16). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

84	2016-000955-28	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2016): A phase 2/3 study investigating the pharmacokinetics, safety, and efficacy of Dupilumab in patients aged ≥ 6 months to < 6 years with severe atopic dermatitis PIP number: P/069/2017 - PharmNet.Bund (2016-000955-28). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
85	2015-003101-42	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): A Randomized, 24-Week Treatment, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab 300 mg Every Other Week, in Patients with Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy with Intranasal Corticosteroids - PharmNet.Bund (2015-003101-42). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
86	2013-003856-19	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - PharmNet.Bund (2013-003856-19). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5
87	2015-002653-35	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of Dupilumab administered to adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable - PharmNet.Bund (2015-002653-35). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
88	2015-001572-22	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma - PharmNet.Bund (2015-001572-22). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A6
89	2015-001396-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients ≥ 6 months to < 18 years of age with atopic dermatitis - PharmNet.Bund (2015-001396-40). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
90	2014-004940-36	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2014): A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma (Liberty Asthma Quest) - PharmNet.Bund (2014-004940-36). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Eingeschlossen QUEST
91	2014-003384-38	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE DUPIUMAB DOSE REGIMENS ADMINISTERED AS MONOTHERAPY FOR MAINTAINING TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS. - PharmNet.Bund (2014-003384-38). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

92	2014-003263-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): A Phase 2A Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥ 6 to < 18 Years With Atopic Dermatitis - PharmNet.Bund (2014-003263-37). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
93	2014-001198-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY ADMINISTERED TO ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - PharmNet.Bund (2014-001198-15). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
94	2014-002619-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY ADMINISTERED TO ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - PharmNet.Bund (2014-002619-40). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
95	2013-003254-24	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO DEMONSTRATE THE EFFICACY AND LONG-TERM SAFETY OF DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - PharmNet.Bund (2013-003254-24). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
96	2013-001449-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): AN OPEN-LABEL STUDY OF DUPILUMAB IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS WHO PARTICIPATED IN PREVIOUS DUPILUMAB CLINICAL TRIALS - PharmNet.Bund (2013-001449-15). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
97	2012-003651-11	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, doseranging study investigating the efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker profiles of Dupilumab (REGN668) administered to adult patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis - PharmNet.Bund (2012-003651-11). [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie			

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 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DRI12544

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von verschiedenen Dosierungen und Dosierungsfrequenzen von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, unkontrolliertem Asthma <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung verschiedener Dosierungen und Dosierungsfrequenzen von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, unkontrolliertem Asthma hinsichtlich: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sicherheit und Verträglichkeit ○ Systemische Behandlung mit Dupilumab und Antikörpern gegen das Arzneimittel ○ Patientenberichtete Endpunkte (patient-reported outcomes (PROs)) • Untersuchung von Biomarkern zu Studienbeginn (Baseline) um einen möglichen Behandlungserfolg vorherzusagen zu können • Untersuchung des Genprofils um einen möglichen Behandlungserfolg vorhersagen zu können
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	DRI12544 ist eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte Studie mit parallelem Studiendesign zur Untersuchung von verschiedenen Dosierungen von Dupilumab in Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, unkontrolliertem Asthma.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zusammenfassung der wichtigsten Änderungen:</p> <p>Addendum zum klinischen Studienbericht, 15. September 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • Namen und Lebensläufe der klinischen Prüfer, die nicht im ursprünglichen Studienbericht enthalten waren wurden ergänzt • Ergänzung einer Liste der globalen Dienstleister • Die zentralen Anleitungen für die Durchführung von Elektrokardiogramm und Spirometrie, die im ursprünglichen Studienbericht nicht enthalten waren, wurden ergänzt. • Reanalyse der Anti-Arzneimittel Antikörper (Anti-Drug-Antibodies, ADA)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Analyse der Sicherheitsdaten von Patienten, die eine bereits abgelaufene Dosis des Arzneimittels erhalten haben (betrifft 3 Patienten; Grund: Reduktion der Haltbarkeit einer nach einem früheren Herstellungsprozess gefertigten Charge) <p>Amendment 1, 08. November 2013</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf der aktuellen Einschlussrate wurde die Gesamtzahl der einzuschließenden Patienten von 600 auf 750 erhöht, um insgesamt 300 Patienten mit hoher Eosinophilenzahl einzuschließen. • Änderung der Erfassung der Verwendung von Bedarfstherapie (Reliever): um das Kriterium der „Verwendung von Inhalationen“ zum Heranziehen einer akuten Asthmaexazerbation zu nutzen wurde der „Nebulizer-to-puff“-Konversionsfaktor für die LOAC Definition eingeführt • Änderung im Abschnitt „erlaubte Begleittherapie“ um mehr Informationen zum Effekt von Dupilumab auf CYP450. Ergänzung einer Reihe von CYP450 Substraten mit engem therapeutischem Fenster; Empfehlung zum engmaschigen Monitoring und Dosisanpassung nach Initiierung und Beendigung von Dupilumab, falls erforderlich. • Änderung des Zeitraums für Spirometrie und PEF-Verfahren: eine Visite von 30 Minuten war gestattet für morgendliche und abendliche PEF- und Spirometrie-Messungen um die Compliance mit dem Studienablauf zu erhöhen • Änderung der Ausschlusskriterien: um den Einfluss auf den primären Endpunkt zu verringern wurden zusätzliche Ausschlusskriterien für die Einnahme von OCS und Methylxanthinen vor der Screening-Phase eingeführt. Schwangerschaft und Stillen wurden als Ausschlusskriterien ergänzt. • Änderung des Dosierungsplans: zusätzliche Anweisungen zur Anwendung des zu untersuchenden Arzneimittels in Bezug auf die Verabreichung der Anfangsdosis und die zweiwöchentlichen Injektionen. • Änderung der nicht erlaubten Begleittherapie: Korrektur der Information für die Beispiele für Lipogenaseinhibitoren.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit einer Diagnose für mittelschweres bis schweres, unkontrolliertes Asthma für ≥ 12 Monate (nach den Kriterien der GINA-Leitlinie 2009) sowie folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlung mit mittel- bis hochdosierten ICS/LABA [\geq Fluticason propionate 250 μg (oder ein equipotentes ICS) zweimal täglich] mit einer stabilen Dosis von ICS/LABA für ≥ 1 Monat vor Visite 1 ○ Lungenfunktionswert (Forced expiratory volume, FEV1) zwischen 40 und 80% des normalen FEV1-Sollwertes bei Visite 1 und 2 (vor Randomisierung)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Asthma Kontrollfragebogen mit 5 Fragen (Asthma Control Questionnaire, 5-question version (ACQ-5))-Wert $\geq 1,5$ bei Visite 1 und 2 ○ Reversibilität des Lungenfunktionswerts (FEV1) von mindestens 12% und 200 ml nach Behandlung mit 200 µg bis 400 µg (2-4 Inhalationen) Salbutamol/Albuterol bei Visite 1 ○ Innerhalb des letzten Jahres vor Visite 1: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung mit ≥ 1 systemischen (oral oder parenteral) Steroiden aufgrund von Verschlechterung des Asthmas ▪ Hospitalisierung oder Notfallaufnahme aufgrund von Verschlechterung des Asthmas <p>- Schriftliche Einwilligungserklärung</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten < 18 Jahren 2. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) oder eine andere Lungenerkrankung (z.B. Emphyseme, idiopathische Lungenfibrose, Churg-Strauss Syndrom, allergische bronchopulmonale Aspergillose) welche den Lungenfunktionstest beeinflusst 3. Röntgenthorax innerhalb von 12 Monaten vor Screeningvisite oder während Screening Visite mit klinisch signifikantem Befund einer oder mehreren Lungenerkrankungen(en) außer Asthma 4. Raucher oder ehemalige Raucher mit Einstellen des Rauchens innerhalb der letzten 6 Monate vor Visite 1 5. Ehemalige Raucher mit > 10 Packungsjahren 6. Komorbiditäten, welche die Auswertung des untersuchten Arzneimittels beeinflussen könnten 7. Bekannter oder vermuteter Alkohol- oder Drogenmissbrauch 8. Unfähigkeit den Studienabläufen zu folgen (z.B. durch Sprachprobleme oder psychologische Erkrankung) 9. Umgekehrtes Schlafverhalten (z.B. Nachtarbeiter) 10. Notwendigkeit einer Therapie mit beta-Adrenorezeptor Antagonisten (Betablocker) 11. Anti-immunoglobulin E (IgE) Therapie (Omalizumab) innerhalb von 130 Tagen vor Visite 1; Therapie mit Biologika innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 12. Beginn einer Allergen-Immunotherapie innerhalb von 3 Monaten vor Visite 1 oder geplanter Beginn der Therapie während Screening oder Behandlungsphase 13. Behandlung mit einem anderen Antikörper, der sich in der Erprobung befindet, innerhalb eines Zeitraumes vor Visite 1, der kleiner als 5 Halbwertszeiten des Antikörpers ist. Ist die Halbwertszeit nicht bekannt, mindestens 6 Monate seit der letzten Einnahme. Für andere Studienmedikationen (keine Antikörper) sollten mindestens 30 Tage seit der letzten Einnahme bis zu Visite 1 vergangen sein. 14. Patienten die ein Arzneimittel einnehmen, das als Begleitmedikation ausgeschlossen ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15. Frühere Teilnahme an der Studie oder an einer anderen Studie mit Dupilumab Behandlung</p> <p>16. Patient ist Prüfarzt, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Pharmazeut, Studienkoordinator, anderer Mitarbeiter oder ein Verwandter der o.g., direkt involviert in das Protokoll der Studie.</p> <p>17. Nichteinhaltung der notwendigen Hintergrundtherapie mit ICS/LABA während Screeningphase, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ < 80% der Gesamtanzahl verschriebener Inhalationen während der Screeningphase. Die Einhaltung wird geprüft durch das patientengeführte elektronische Tagebuch während der Screeningphase. <p>18. Schwere Begleiterkrankung, für die ICS (z.B. aktive und inaktive pulmonale Tuberkulose) oder LABA (z.B. diagnostizierte Vorerkrankung mit kardiovaskulärer Erkrankung, Insulin-abhängigem Diabetes mellitus, unkontrollierte Hypertension, Schilddrüsenüberfunktion, Pheochromozytomie, Thyrotoxikose, Hypokalämie, verlängerte QTc Intervalle (männlich > 450 msec, weiblich > 470 msec) oder Herzrhythmusstörungen) kontraindiziert sind.</p> <p>19. Behandlung mit Medikamenten, die mit einem klinisch signifikant verlängerten QTc Intervall/ /Torsades de Pointes ventrikuläre Tachykardie assoziiert sind.</p> <p>20. Frauen im gebärfähigen Alter, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keinen negativen Serum β-hCG Test bei Visite 1 aufweisen - Während der Studiendauer keine der folgenden Verhütungsformen einsetzen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Etablierte Einnahme von oralen, injizierten oder implantierten hormonellen Kontrazeptiva ○ Intrauterines Mittel mit Kupfer oder Progesteron ○ Barriere-Methode (Kondom, Diaphragma oder cervikale Kapseln) mit Spermizid oder ○ Weibliche Sterilisierung ○ Männliche Sterilisierung mit Dokumentation der Abwesenheit von Spermien nach der Behandlung (für weibliche Patienten mit sterilisiertem männlichem Partner sollte dieser der einzige Sexualpartner sein) ○ Wahre Abstinenz (Periodische Abstinenz ist keine akzeptierte Verhütungsmethode) ○ Bei Frauen in der Menopause (seit mindestens 12 aufeinanderfolgenden Monaten ohne Regelblutung) ist keine zusätzliche Verhütung notwendig. <p>21. Diagnostizierte parasitäre Infektion; vermutete, oder hohes Risiko einer parasitären Infektion, außer die klinische und (falls notwendig) laborparametrische Analyse schließt eine aktive Infektion vor Randomisierung aus.</p> <p>22. Diagnostizierte Infektion mit HIV (human immunodeficiency virus) oder positives HIV-Screening (Anti-HIV-1 und HIV-2 Antikörper) bei Visite 1.</p> <p>23. Bekannte oder vermutete Immunsuppression, einschließlich bekannter ehemaliger invasiver opportunistischer Infektionen (z.B. Tuberkulose, Histoplasmose, Listeriose, Coccidioidomykose, Pneumocystose, Aspergillose); oder nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ermessen des Prüfarztes ungewöhnlich häufige, wiederkehrende oder verlängernd auftretende Infektionen.</p> <p>24. Hinweise einer akuten chronischen Infektion, die eine Behandlung mit antibakteriellen, antiviralen, antifungalen, antiparasitären oder antiprotozoalen Mitteln, innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1; signifikante virale Infektion innerhalb von vier Wochen vor Visite 1 ohne antivirale Behandlung (z.B. Influenza mit ausschließlich symptomatischer Behandlung)</p> <p>25. Impfung mit Lebendimpfstoffen innerhalb von 12 Wochen vor Visite 1 oder eine geplante Impfung mit Lebendimpfstoffen während der Studie.</p> <p>26. Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung oder Patienten, die Immunsuppressiva zur Therapie von Autoimmunerkrankungen einnehmen (z.B. Hashimoto's Thyroiditis, Graves' Erkrankung, chronische-entzündliche Darmerkrankung, primäre biliäre Zirrhose, systemischer Lupus erythematodes, Multiple Sklerose, Psoriasis vulgaris)</p> <p>27. Patienten mit positivem oder unklarem Hepatitis B Befund (hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B core antibody (HBcAb)), oder Hepatitis C Antikörpern bei Visite 1.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Weltweit in 15 Ländern mit insgesamt 174 Zentren Argentinien, Australien, Chile, Frankreich, Italien, Japan, Mexiko, Polen, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien, Türkei, Ukraine, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screening Phase (14-21 Tage):</u></p> <p><u>Erhaltungstherapie</u> Die Patienten erhalten während der gesamten Studiendauer ICS /LABA zweimal täglich. Die Einnahme wird mithilfe eines e-Diary dokumentiert. Vor der Screeningphase sollten die Patienten für mindestens einen Monat eine stabile Dosis mit mittel- bis hochdosierten ICS + LABA einnehmen ($\geq 250 \mu\text{g}$ Fluticasonpropionat zweimal täglich, oder äquipotent). Während der Behandlungsphase verbleiben die Patienten auf der stabilen Dosis. Zu den erlaubten Wirkstoffkombinationen gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mometason fuorat / Formoterol • Budesonid / Formoterol • Fluticasonpropionat / Salmeterol <p>Bei Patienten, die zuvor eine andere Wirkstoffkombination einnahmen, wurde die Hintergrundtherapie gegen eine der oben genannten Kombinationen ausgetauscht.</p> <p><u>Bedarfstherapie</u> Es war den Patienten erlaubt Salbutamol/Albuterol Hydrofluoralkane oder Levosalbutamol/Levalbuterol Hydrofluoralkane als Bedarfstherapie einzunehmen.</p> <p><u>Behandlungsphase (24 Wochen):</u> Steriles Dupilumab in verschiedenen Konzentration wird in 5 ml Glasampullen zur Verfügung gestellt; jede Ampulle enthält ein zu verabreichendes Volumen von 2 ml: 150 mg/ml (300 mg Dosis / 2 ml) 100 mg/ml (200 mg Dosis / 2 ml)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Dupilumab-Gruppe 1:</u> Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 300 mg Dupilumab subkutan</p> <p><u>Dupilumab-Gruppe 2:</u> Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 200 mg Dupilumab subkutan</p> <p><u>Dupilumab-Gruppe 3:</u> Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 300 mg Dupilumab subkutan oder Placebo subkutan, jeweils alternierend</p> <p><u>Dupilumab-Gruppe 4:</u> Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 200 mg Dupilumab subkutan oder Placebo subkutan, jeweils alternierend</p> <p><u>Kontrollgruppe:</u> Anfangsdosis mit Placebo subkutan, danach alle zwei Wochen Placebo subkutan</p> <p>Die Patienten erhalten alle 14 ± 3 Tage (q2w) eine subkutane Injektion. Die Behandlungen mit Dupilumab müssen ≥ 11 Tage auseinander liegen um eine Überdosis zu vermeiden. Patienten werden nach der Injektion mindestens eine Stunde überwacht. Der Prüfarzt oder eine damit beauftragte Person wird den Patienten (oder dessen Betreuungsperson(en)) bei Visite 2 darin schulen die Injektionen vorzubereiten und zu injizieren und die erste der beiden Injektionen vornehmen. Diese Schulung muss in der Patientenakte dokumentiert sein.</p> <p>Bei nachfolgenden Visiten injizieren Patienten, die eine Schulung erhielten, mindestens sechs Mal selbst, jeweils unter der Aufsicht des Prüfarztes oder der beauftragten Person, bevor die Selbstinjektion zuhause erlaubt wird.</p> <p>Patienten sollten nach Verabreichen der Studienmedikation für mindestens eine Stunde im klinischen Prüfzentrum beobachtet werden um die Anzeichen einer Hypersensitivitätsreaktion zu beobachten.</p> <p>Jegliche Information zu Behandlungen, die nicht im klinischen Prüfzentrum verabreicht werden, sollen in einem Tagebuch erfasst werden. Das Tagebuch wird der Patientenakte beigelegt.</p> <p><u>Follow-up Phase (16 Wochen):</u> Nachbeobachtung oder - bei Eignung - mögliche Teilnahme an einer Extensionsstudie (LTS12551).</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	<p><u>Primäres Zielkriterium</u> Der primäre Endpunkt der Studie ist die Veränderung des FEV1 von Baseline zu Woche 12.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Relative Veränderung (%) des FEV1 von Baseline zu Woche 12 • Jährliche Rate von LOAC-Ereignissen während der Behandlungsphase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Rate schwerer Exazerbationen während der Behandlungsphase • Zeit bis zum LOAC-Ereignis über die gesamte Studiendauer • Zeit bis zur schweren Exazerbation über die gesamte Studiendauer • Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) von Baseline zu Woche 12 • Relative Veränderung der FVC von Baseline zu Woche 12 in Prozent • Veränderung des FEV1/FVC Rate von Baseline zu Woche 12 • Veränderung des forcierten expiratorischen Spitzenflusses zu 25-75% des FVC (FEF₂₅₋₇₅) von Baseline zu Woche 12 • Nutzung von Gesundheitsleistungen • Veränderung von Baseline zu Woche 12: <ul style="list-style-type: none"> - Morgendlicher und abendlicher Asthmasymptomscore - ACQ-5 Score - AQLQ Score - Morgendlicher und abendlicher PEF - Anzahl an Inhalationen pro Tag von Salbutamol/Albuterol oder Levosalbutamol/Levalbuterol zur Symptomerleichterung - Nächtliches Erwachen • Veränderung von Baseline zu Woche 12 und Woche 24: <ul style="list-style-type: none"> - 22-item sinonasal outcome test (SNOT-22) - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) - EuroQual questionnaire (EQ-5D-3L) <p>Für die o.g. Endpunkte werden die Zeitpunkte Woche 12 und Woche 24 erhoben.</p> <p>In der Studie waren zwei Typen von Exazerbationen prädefiniert: LOAC-Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 6 zusätzliche Inhalationen mit Bedarfsmedikation (Salbutamol/Albuterol oder Levosalbutamol/Levalbuterol) innerhalb von 24 Stunden (verglichen mit Baseline) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ODER ○ Erhöhung der ICS-Dosis auf die ≥ 4-fache Dosis verglichen mit Visite 2 ODER ○ Verwendung von OCS für ≥ 3 Tage ODER ○ Hospitalisierung oder Notfallaufnahme verursacht durch Asthma, mit der Notwendigkeit OCS einzunehmen Schwere Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Verwendung von OCS für ≥ 3 Tage ODER ○ Hospitalisierung oder Notfallaufnahme verursacht durch Asthma, mit der Notwendigkeit OCS einzunehmen <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborparameter • Vitalparameter • Elektrokardiogram </p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik • Pharmakodynamik
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgte keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Kalkulation der Fallzahl basierte auf dem primären Endpunkt (Änderung des FEV1 von Baseline zu Woche 12 bei Patienten mit hoher Eosinophilenanzahl) und den folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine allgemeine Standardabweichung von 0,35, basierend auf die Daten der ACT11457 Studie • Ein durchschnittlicher Unterschied des FEV1 im Vergleich zu Baseline von 0,2 Liter zwischen der höchsten Dupilumabdosis und Placebo • Ein 2-seitiger t-Test mit 5% Signifikanzlevel und 83% Power • Angenommene frühe Abbruchrate von 10% • Angenommener prozentualer Anteil an Patienten mit hoher Eosinophilenzahl 50% <p>Basierend auf den o.g. Annahmen werden 300 Patienten mit hoher Eosinophilenzahl (60 pro Arm) für die Studie benötigt. Die Fallzahl wird es mit einer 94%-igen Power ermöglichen, einen durchschnittlichen Unterschied von 0,24 Liter zu detektieren, wie bei der ACT11457 beobachtet. Um 300 Patienten mit hoher Eosinophilenanzahl einschließen zu können, wird es nötig sein ca. 600 Patienten zu randomisieren. Der Einschluss von Patienten in die Studie wird so lange fortgesetzt, bis 300 Patienten mit hoher Eosinophilenzahl randomisiert sind. Berechnungen erfolgten mittels nQuery Advisor 6.01.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Zwischenanalyse wird durchgeführt, wenn der letzte Patient Woche 12 abgeschlossen hat. Dies soll zukünftige Studienaktivitäten erleichtern.</p> <p>Bei vorzeitigem Studienabbruch sollten alle geplanten Untersuchungen bis zur letzten Visite (Ende der Behandlungsphase) fortgesetzt werden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, die die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten wurden zentral randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1:1:1.</p> <p>Die Randomisierung wurde stratifiziert mittels:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Eosinophilen im Blut <ul style="list-style-type: none"> ○ Eosinophilenzahl \geq 300 Zellen/μl ○ Eosinophilenzahl 200 to 299 Zellen/μl ○ Eosinophilenzahl $<$ 200 Zellen/μl • Land

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	IVRS/IWRS (Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System) Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
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?	Die Randomisierung wurde zentral von Sanofi durchgeführt. Das Sanofi Clinical Supplies Team stellte die randomisierte Liste der Behandlungsnummern, der zuständige Biostatistiker das Randomisierungsschema für die zentrale Behandlungszuteilung zur Verfügung. Der Prüfarzt erhielt für jeden Patienten eine Behandlungsnummer mittels IVRS/IWRS (interactive voice response system/interactive web response system).
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) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde in jeder Gruppe, zweiwöchentlich eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht. In der Dupilumab Gruppen mit vierwöchentlicher Gabe von Dupilumab wurde alternierend Dupilumab und Placebo verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Populationen:</u> <u>ITT-Population und Safety-Population</u> Diese Populationen beinhalten alle Patienten, die randomisiert wurden. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert. <u>HEos ITT-Population und HEos Safety-Population</u> Diese Populationen beinhalten alle Patienten mit hohen Eosinophilenzahlen (≥ 300 Zellen/ μ), die randomisiert wurden. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert. <u>Pharmakokinetik-Population</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Diese Population beinhaltet alle Patienten der Safety-Population mit mindestens einem auswertbaren Datensatz für Serumkonzentrationserhebungen. Diese werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.</p> <p><u>ADA-Population</u></p> <p>Diese Population beinhaltet alle Patienten der Safety-Population mit mindestens einer auswertbaren ADA Serumprobe (positiv oder negativ) nach Verabreichung der Studienmedikation. Diese werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>MMRM-Analyse mittels SAS PROC MIXED unter Berücksichtigung der Werte bis zur Woche 12. Zielvariable ist die Veränderung des FEV1-Wertes von Baseline; Faktoren (fixed effects) für Behandlung, gepoolte Länder/Region, Visite, Interaktion von Behandlung und Visite (treatment-by-visit interaction), Kovariable: FEV1-Wert zu Baseline, und die Interaktion von Baseline und Visite (baseline-by-visit interaction). FEV1-Messungen, die während einer Exazerbation mit Einnahme von OCS oder 30 Tage danach erhoben wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Eine Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p><u>Analyse von Raten:</u> Negativ-binomiales Regressionsmodell, Zielvariable ist die Gesamtanzahl der Ereignisse in Abhängigkeit von den Faktoren Behandlungsgruppe, Land/Region und Anzahl der Asthmaexazerbationen vor Studieneinschluss; zweiseitiges 95% Konfidenzintervall</p> <p><u>„Zeit bis zum Ereignis“-Analysen:</u> Cox-Regressions Modell, Zielvariable ist die Zeit bis zum ersten auftretenden Ereignis in Abhängigkeit von den Faktoren Behandlungsgruppe, Land/Region und Anzahl der Asthmaexazerbationen vor Studieneinschluss. Die Kaplan-Meier Methode wird verwendet um den Anteil der Patienten mit Ereignis zu 24 Wochen innerhalb der Behandlungsgruppen zu schätzen. Kaplan-Meier Kurven werden grafisch veranschaulicht.</p> <p><u>Kontinuierliche Endpunkte:</u> MMRM-Analyse (s. primärer Endpunkt); Anzahl Patienten, Mittelwert, Standardfehler, Mittelwertdifferenz mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert, Hedges' g mit 95%-Konfidenzintervall.</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte, Laborparameter, Vitalwerte, Elektrokardiogramm und körperliche Untersuchung:</u> Beschreibung mittels deskriptiver Statistik</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Rasse • Region • Gewicht • BMI • Exazerbationen • FEV1 (Baseline) • FEV1-Sollwert (Baseline) • ACQ-5 • ICS-Dosis (Baseline) • Ehemaliges Rauchverhalten • Atopische Erkrankungen • Alter bei erstmaliger Asthmaerkrankung
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 wurden	<p>Dupilumab Gruppe 1 (2ml/ 300 mg, q2w):</p> <p>a) 157 b) 156 c) 157</p> <p>Dupilumab Gruppe 2 (1,14 ml/ 200mg, q2w):</p> <p>a) 150 b) 148 c) 150</p> <p>Dupilumab Gruppe 3 (2ml/ 300 mg, q2w):</p> <p>a) 157 b) 157 c) 157</p> <p>Dupilumab Gruppe 4 (1,14 ml/ 200mg, q4w):</p> <p>a) 154 b) 150 c) 154</p> <p>Kontrollgruppe</p> <p>a) 158 b) 158 c) 158</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (first patient enrolled): 10. Juni 2013 Studienende (last patient completed): 08. April 2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

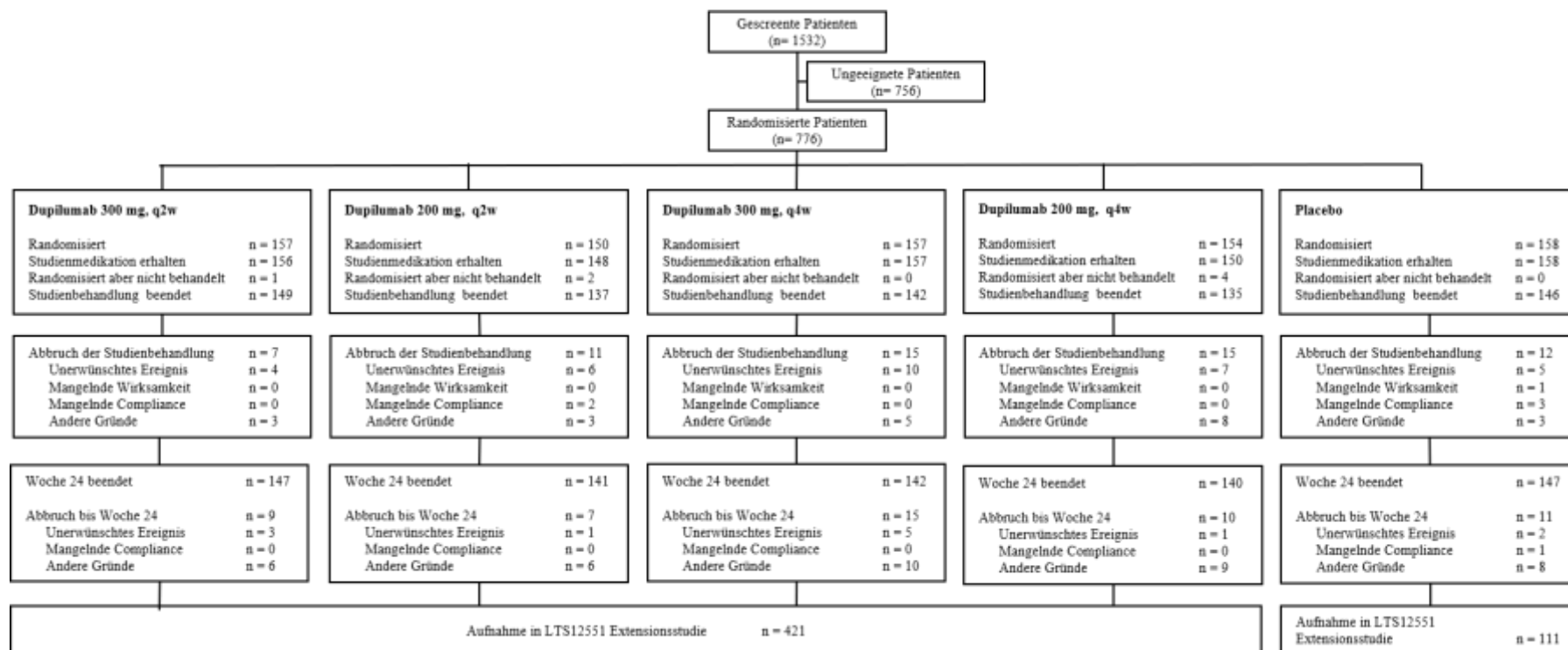


Abbildung 4-97: Flow-Chart für den Patientenfluss der Gesamtpopulation der Studie DRI12544.

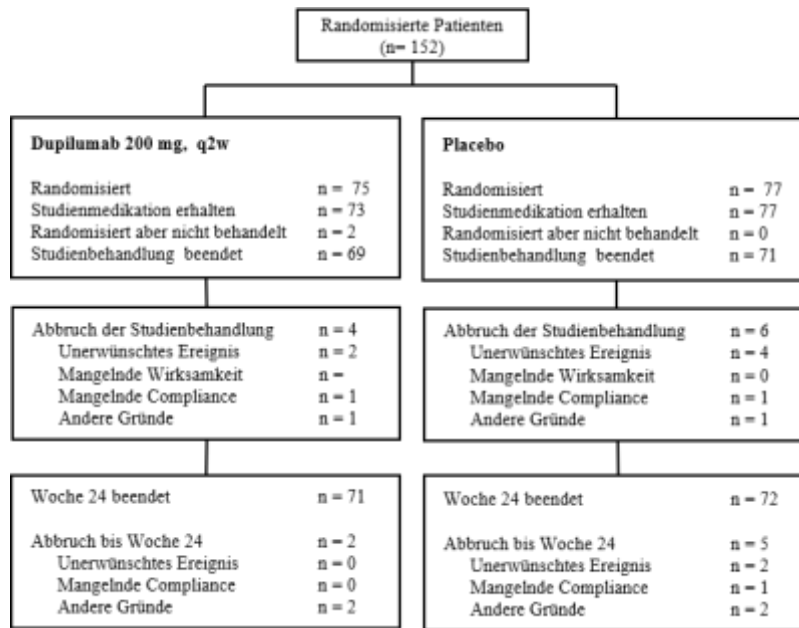


Abbildung 4-98: : Flow-Chart für den Patientenfluss der ICShigh-Population der Studie DRI12544.

Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST (EFC13579).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Dupilumab bei Patienten mit persistierendem Asthma <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Dupilumab • Untersuchung des Effekts von Dupilumab auf patientenberichtete Endpunkte (patient reported outcome, PRO) inklusive der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health related quality of life; HRQoL) • Untersuchung der Verabreichung von Dupilumab und des Auftretens von Anti-Arzneimittel-Antikörpern (anti-drug antibodies; ADA) <p>Explorative Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Assoziation von Biomarkern mit dem Behandlungseffekt • Untersuchung der Assoziation des Genprofils mit dem Behandlungseffekt • Untersuchung der Assoziation von Impfreaktionen mit der Behandlung
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>QUEST ist eine randomisierte, doppelt-verblindete placebokontrollierte Studie mit parallelem Studiendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Patienten mit persistierendem Asthma.</p> <p>Das Zuteilungsverhältnis betrug 2:2:1:1 für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab 300 mg subkutan alle zwei Wochen mit einer 600 mg Anfangsdosis • Dupilumab 200 mg subkutan alle zwei Wochen mit einer 400 mg Anfangsdosis • Placebo subkutan alle zwei Wochen in vorgefüllten Spritzen zur Injektion von 2 ml mit einer Placebo-Anfangsdosis • Placebo subkutan alle zwei Wochen in vorgefüllten Spritzen zur Injektion von 1,14 ml mit einer Placebo-Anfangsdosis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab insgesamt 8 Amendments:</p> <p>Amendment 8, 26. Mai 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Formulierung der Stichprobengröße <p>Amendment 7, 09. August 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Kriterien für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse • Vereinfachung der Studienverfahren für Patienten, die die Studie dauerhaft abbrechen • Änderung der Zeiten zur Überprüfung der Anti-Arzneimittel-Antikörpern (anti-drug-antibodies; ADA), Einführen von Definitionen der ADA-Reaktion • Anpassung der Stichprobengröße und geplantem Zeitpunkt des Database-lock • Hinzufügen einer Analyse der Anfangsdosis • Aktualisierung der anerkannten Wirkstoffklassen zur Dauertherapie • Klarstellung der Kriterien für einen zeitlich begrenzten und dauerhaften Behandlungsabbruch • Klarstellung der hepatologischen serologischen Tests und der Interpretation der Ergebnisse in Bezug auf die Eignungskriterien • Einführen einer Thorax-Röntgenaufnahme oder MRI (MRI nur für Deutschland) bei Visite 17 für Patienten, die planen in der offenen Langzeitstudie teilzunehmen und deren letzte verfügbare Thoraxaufnahme mehr als 12 Monate vom Eintritt in die offene Langzeitstudie zurück liegt. • Hinzufügen der Vermessung der Größe von Jugendlichen bei jeder Visite um für die Dosierung des Spirometers die akkuraten Parameter berechnen zu können. • Einführen des lokalen Amendments No°5 zum Studienprotokoll für Deutschland, datiert auf den 23.Oktober 2015 • Einführen des lokalen Amendments No°6 zum Studienprotokolls für Frankreich, datiert auf den 15. Dezember 2015 • Korrektur bezüglich des eingesetzten Studienkomitees auf Projekt- und Studienebene <p>Amendment 6, 15. Dezember 2015: Lokales Amendment für Frankreich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von detaillierter Angabe der Kontrazeptionsdauer. <p>Amendment 5, 23. Oktober 2015: Lokales Amendment für Deutschland</p> <ul style="list-style-type: none"> • Den deutschen Zentren wird erlaubt ein MRI des Thorax anstatt einer Thorax-Röntgenaufnahme bei Patienten

		<p>durchzuführen, bei denen keine Thoraxaufnahme innerhalb eines Jahres von Visite 1 vorliegt.</p> <p>Amendment 4, 21. September 2015</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Analyse um zwei Placebo-Arme zu poolen • Festlegen einer oberen Grenze der Anzahl an rekrutierten Patienten, die mitteldosierte ICS anwenden um sicherzustellen, dass mindestens 50% der rekrutierten Patienten hochdosierte ICS anwenden. • Hinzufügen von Wirksamkeitsendpunkten bei Patienten mit hochdosierten ICS • Änderung der Kriterien zum multiplen Testen für den sekundären Endpunkt • Entfernen der unteren Grenze des prä-bronchodilatator FEV1-Wertes in den Einschlusskriterien für alle Patienten und Änderung der oberen Grenze des prä-bronchodilatator FEV1-Wertes in den Einschlusskriterien für Jugendliche • Einteilung der Biomarker in drei Untergruppen nach den unterschiedlichen Zeiten der Testung und Reduktion der Zeitpunkte zur Testung von Biomarkern • Begrenzung der Impfkategorien die zur Auswertung berücksichtigt werden • Klarstellung des Umgangs mit Patienten die eine Dosis nicht erhielten • Hinzufügen des Hepatitis/HIV/ANA Tests bei Visite 17 bei Patienten, die planen an der offenen Langzeitstudie (OLE) teilzunehmen; Hinzufügen von HBV DNA Tests für Patienten bei denen ein falsch positiver HBc Ab vermutet wird, oder bei denen der serologische Status des HBV unklar ist (z.B. bei HBs Ab und Hbs Ag negativem und HBc Ac positivem Ergebnis und bei bekannter Abwesenheit einer HBV Infektion) und HCV RNA für Patienten, bei denen ein falsch positiver HCV Ab bei Visite 1 und 17 vermutet wird. • Entfernen des Eignungskriteriums zur Compliance mit dem zu untersuchenden Arzneimittel für die OLE Studie. • Anpassung der Ausschlusskriterien für Hepatitis und Tuberkulose • Anpassung der Ausschlusskriterien zur Wash-out Phase für Lebendimpfstoffe • Entfernen des Ausschlusskriteriums zu Verhütungsmethoden für männliche Studienteilnehmer mit weiblichem Partner im gebärfähigen Alter. • Hinzufügen von Laktatdehydrogenase und Differenzierung in konjugiertes und nicht-konjugiertes Bilirubin, falls der Gesamtwert von Bilirubin über dem Normalwert zum serumchemischen Panel liegt. • Erhebung des post-bronchodilatator FEV1-Wertes bei Visite 2. • Klarstellung der Anforderungen für die Spirometrie • Entfernen einer Tabelle zum Umgang mit Dupilumab und ADA
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellen des Unterschieds zwischen dem Zurückziehen der Einwilligung in die Behandlung und dem Zurückziehen der Einwilligung in das Follow-up und Klarstellung wie dieses zu dokumentieren ist. • Einführen des lokalen Amendments N°1 für Japan, vom 10. April 2015 • Einführen des lokalen Amendments N°3 zum Studienprotokolls für Deutschland, vom 28. Juli 2015 <p>Amendment 3, 28. Juli 2015: Lokales Amendment für Deutschland</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisieren der Anweisungen zur Handhabung von Überempfindlichkeitsreaktionen • Entfernen von Abschnitten des Templates, die nicht auf die aktuelle Studie zutreffen • Klarstellung der spezifischen Laborabnormalitäten, welche als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse berichtet werden sollen <p>Amendment 2, 21. Mai 2015</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Stratifizierungsfaktoren <p>Amendment 1, 10. April 2015: Lokales Amendment für Japan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Zeit vor Screening, bei der eine Thoraxaufnahme durchgeführt werden soll (Thorax Röntgenaufnahme, CT, MRI) um Patienten mit vermuteter aktiver oder unbehandelter Tuberkulose auszuschließen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erwachsene und Jugendliche Patienten mit der ärztlichen Diagnose Asthma für ≥ 12 Monate, basierend auf der GINA 2014 Leitlinie sowie folgenden Kriterien: 2. Bestehende Behandlung mit mittel- bis hochdosierten ICS ($\geq 250 \mu\text{g}$ of Fluticason propionat zweimal täglich oder ein äquivalentes ICS mit einer täglichen Maximaldosis von $2000 \mu\text{g}/\text{Tag}$ Fluticason propionat oder äquivalent) in Kombination mit einem zweiten Medikament (z.B. LABA, LTRA) für mindestens 3 Monate mit einer stabilen Dosis für ≥ 1 Monat vor Visite 1 <ul style="list-style-type: none"> • Hinweis für Japan: für Teilnehmer ≥ 18 Jahre muss ICS $\geq 200 \mu\text{g}$ Fluticason propionate zweimaltäglich oder äquivalent; für Teilnehmer zwischen 12 und 17 Jahren muss ICS $\geq 100 \mu\text{g}$ Fluticason propionat zweimal täglich oder äquivalent betragen. • Patienten, die einen dritten Controller für die Asthmatherapie benötigen, sind für die Studie geeignet; das Medikament sollte ebenfalls für mindestens 3 Monate verwendet worden sein, mit einer stabilen Dosis für ≥ 1 Monat vor Visite 1. 3. Lungenfunktion vor Anwendung eines Bronchodilatators (pre-bronchodilatator forced expiratory volume; FEV1) $\leq 80\%$ des erwarteten Normalwertes bei Erwachsenen und \leq

		<p>90% des erwarteten Normalwertes bei Jugendlichen bei Visiten 1 und 2, vor Randomisierung.</p> <p>4. Asthma-Kontrollfragebogen mit 5 Fragen (Asthma Control Questionnaire, 5-question version; ACQ-5)-Wert $\geq 1,5$ bei Visiten 1 und 2, vor Randomisierung</p> <p>5. Reversibilität des Lungenfunktionswerts (FEV1) von mindestens 12% und 200 ml nach Behandlung mit 200 bis 400 μg Albuterol/Salbutamol (2 bis 4 Inhalationen Albuterol/Salbutamol oder einer zerstäubten Lösung mit Albuterol/Salbutamol, falls dies der gängigen Praxis des Zentrums entspricht), vor Randomisierung.</p> <p>6. Zutreffen eines der folgenden Ereignisse innerhalb des letzten Jahres vor Visite 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit ≥ 1 systemischen (oral oder parenteral) Steroiden aufgrund von Verschlechterung des Asthmas. • Hospitalisierung oder Notfallaufnahme aufgrund von Verschlechterung des Asthmas <p>7. Schriftliche Einwilligungserklärung</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>1. Patienten <12 Jahren oder jünger als das minimale Alter welches zur legalen Teilnahme in der Studie erlaubt, je nachdem welches zutreffend ist. (Bei Ländern in denen eine Studienteilnahme lediglich im Erwachsenenalter gestattet ist, wird die Rekrutierung auf ≥ 18 Jahre beschränkt).</p> <p>2. Gewicht unterhalb 30 kg.</p> <p>3. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic obstructive pulmonary disease; COPD) oder eine andere Lungenerkrankung (z.B. idiopathische Lungenfibrose, Churg-Strauss Syndrome etc.) welche die Lungenfunktion beeinflusst.</p> <p>4. Ein Patient, der eine schwere Asthmaexazerbation erfährt (definiert als Verschlechterung des Asthmas mit Notfallbehandlung, Hospitalisierung aufgrund von Asthma, oder Behandlung mit systemischen Steroiden innerhalb eines Monats vor Screening Visite, unter Einschluss der Baseline Visite).</p> <p>5. Hinweise auf eine oder mehrere Lungenerkrankungen, die nicht Asthma sind, entweder durch klinische Evidenz oder Visualisierungen (Thorax-Röntgenaufnahme, CT, MRI) innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 oder bei Screening Visite, (nach lokalen Bestimmungen (standard of care))</p> <p>6. Ein Patient mit Infektion der oberen oder unteren Atemwege innerhalb von vier Wochen vor Visite 1 oder während der Screening-Phase.</p> <p>7. Raucher oder ehemaliger Raucher mit Einstellen des Rauches innerhalb der letzten 6 Monate vor Visite 1.</p> <p>8. Ehemaliger Raucher mit > 10 Packungsjahren.</p> <p>9. Komorbiditäten, welche die Auswertung des untersuchten Arzneimittels beeinflussen könnten.</p> <p>10. Bekannter oder vermuteter Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch.</p>
--	--	--

		<p>11. Unfähigkeit den Studienabläufen zu folgen (z.B. aufgrund von Sprachproblemen oder psychologischer Erkrankung).</p> <p>12. Notwendigkeit einer Therapie mit nicht-selektiven beta-1 Adrenorezeptor Antagonisten (Beta-Blocker) aus jeglichen Gründen, oder der Beginn bzw. Dosisänderung von selektiven beta-1 Adrenorezeptor Antagonisten innerhalb eines Monats vor Visite 1, oder der Plan während der Screening oder Randomisierungs-Phase eine Therapie mit selektiven beta-1 Adrenorezeptor Antagonisten zu initiieren oder die Dosis zu verändern.</p> <p>13. Anti-immunoglobulin E (IgE) Therapie (Omalizumab) innerhalb von 130 Tage vor Visite 1 oder ein anderes Biologikum (Therapie oder Immunsuppression) zur Behandlung von Entzündungserkrankungen oder Autoimmunerkrankungen (z.B. Rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, primäre biliäre Zirrhose, systemischer Lupus erythematosus, Multiple Sklerose etc.) sowie andere Erkrankungen innerhalb von 2 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Visite 1, je nachdem welches länger ist</p> <p>14. Beginn einer Allergen-Immunotherapie innerhalb von 3 Monaten vor Visite 1 oder eine Dosisänderung innerhalb eines Monats vor Visite 1 oder geplanter Beginn einer Allergen-Immunotherapie oder geplante Dosisänderung während Screening oder randomisierter Behandlungsphase.</p> <p>15. Patienten, die mit bronchialer Thermoplastie behandelt werden bei denen innerhalb von 3 Jahren vor Visite 1 bronchiale Thermoplastie durchgeführt wurde, sowie Patienten bei denen innerhalb der Screening- oder randomisierten Behandlungsphase eine bronchiale Thermoplastie geplant ist.</p> <p>16. Behandlung mit einem anderen Antikörper in der Studienphase innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Visite 1. Falls die Halbwertszeit unbekannt ist, beträgt das minimale Intervall 6 Monate. Für andere Studienmedikationen (keine Antikörper) sollten mindestens 30 Tage seit der letzten Einnahme bis zur Visite 1 vergangen sein.</p> <p>17. Patienten, die ein Arzneimittel einnehmen, das als Begleittherapie ausgeschlossen ist.</p> <p>18. Frühere Teilnahme an einer Studie mit Dupilumab</p> <p>19. Patient ist Prüfarzt, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Pharmazeut, Studienkoordinator, anderer Mitarbeiter oder ein Verwandter der o.g., direkt involviert in die Planung und Ausführung der Studie.</p> <p>20. Nichteinhaltung der notwendigen Hintergrundtherapie mit ICS/LABA während Screeningphase, definiert als: < 80% der Gesamtanzahl verschriebener Inhalationen während der Screeningphase. Die Einhaltung wird geprüft durch das patientengeführte elektronische Tagebuch während Screeningphase.</p> <p>21. Patient mit einer Anamnese mit klinisch signifikanter renalen, hepatischen, kardiovaskulären, metaboischen, neurologischen, hematologischen, ophthalmologischen, respiratorischen, gastrointestinalen, cerebrovaskulären oder anderer signifikanter Erkrankung, die nach dem Urteil des</p>
--	--	--

		<p>Prüfarztes die Studie beeinflussen könnte oder die eine Behandlung erfordern würde, die die Studie beeinflussen könnte. Beispiele dafür beinhalten Insulin-abhängige Diabetes, unkontrollierter erhöhter Blutdruck, aktive Hepatitis, aktive oder latent unbehandelte Tuberkulose, Bronchiektasen. Patienten mit aktiver Tuberkulose oder nicht-tuberkulöser mykobakterieller Infektion, latent unbehandelter Tuberkulose oder einer Krankengeschichte mit unvollständiger Tuberkulosebehandlung werden von der Studie ausgeschlossen, außer die ausreichende Behandlung wurde von einem Facharzt dokumentiert und die Eignung des Patienten für die Behandlung mit einem Biologikum wurde von einem Prüfarzt und/oder einem Spezialisten für Infektionserkrankungen bestätigt. Die Untersuchung auf Tuberkulose wird nach den länderspezifischen Anforderungen durchgeführt. Andere, gut dokumentierte und kontrollierte Erkrankungen führen nicht zum Ausschluss des Patienten, wenn der Prüfarzt die Eignung bestätigt.</p> <p>22. Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>23. Frauen im gebärfähigen Alter (Frauen vor der Menopause, die aus biologischer Sicht schwanger werden können) und die:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keinen negativen Serum β-hCG Test bei Visite 1 aufweisen - Während der Studiendauer keine der folgenden Verhütungsformen einsetzen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Etablierte Einnahme von oralen, injizierten oder implantierten hormonellen Kontrazeptiva ○ Intrauterines Mittel mit Kupfer oder Progesteron ○ Barriere-Methode (Kondom, Diaphragma oder cervikale Kapseln) mit Spermizid oder ○ Weibliche Sterilisierung ○ Männliche Sterilisierung mit Dokumentation der Abwesenheit von Spermien nach der Behandlung (für weibliche Patienten mit sterilisiertem männlichem Partner sollte dieser der einzige Sexualpartner sein) ○ Wahre Abstinenz (Periodische Abstinenz ist keine akzeptierte Verhütungsmethode) ○ Bei Frauen in der Menopause (seit mindestens 12 aufeinanderfolgenden Monaten ohne Regelblutung) ist keine zusätzliche Verhütung notwendig. <p>24. Entfernt.</p> <p>25. Diagnostizierte parasitäre Infektion; vermutete, oder hohes Risiko einer parasitären Infektion, außer die klinische und (falls notwendig) laborparametrische Analyse schließt eine aktive Infektion vor Randomisierung aus.</p> <p>26. Diagnostizierte Infektion mit HIV (human immunodeficiency virus) oder positives HIV-Screening (Anti-HIV-1 und HIV-2 Antikörper) bei Visite 1.</p> <p>27. Bekannte oder vermutete Immunsuppression, einschließlich bekannter ehemaliger invasiver opportunistischer Infektionen (z.B. Histoplasmose, Listeriose, Coccidioidomykose, Pneumocystose, Aspergillose); oder nach Ermessen des Prüfarztes</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ungewöhnlich häufige, wiederkehrende oder verlängernd auftretende Infektionen.</p> <p>28. Hinweise einer akuten chronischen Infektion, die eine Behandlung mit antibakteriellen, antiviralen, antifungalen, antiparasitären oder antiprotozoalen Mitteln, innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1; signifikante virale Infektion innerhalb von vier Wochen vor Visite 1 ohne antivirale Behandlung (z.B. Influenza mit ausschließlich symptomatischer Behandlung)</p> <p>29. Impfung mit Lebendimpfstoffen innerhalb 4 Wochen vor Visite 1 oder eine geplante Impfung mit Lebendimpfstoffen während der Studie.</p> <p>30. Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung oder Patienten, die Immunsuppressiva zur Therapie von Autoimmunerkrankungen einnehmen (z.B. Rheumatoide Arthritis, chronische-entzündliche Darmerkrankung, primäre biliäre Zirrhose, systemischer Lupus erythematodes, Multiple Sklerose ect.) oder Patienten mit einem hohen Titer an Autoantikörpern bei denen vermutet wird, dass sie ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Autoimmunerkrankung haben.</p> <p>31. Krankheitsgeschichte mit einem bösartigen Tumor innerhalb der letzten fünf Jahre vor Screening-Visite, außer bei vollständig behandeltem in situ Zervixkarzinom, vollständig behandeltem und aufgelöstem nicht-metastasierendem Plattenepithelkarzinom oder Basalzellenkarzinom.</p> <p>32. Patienten mit zurückliegender systemischen Hypersensitivitätsreaktion wegen eines Biologikums, außer lokale Injektionsstellenreaktionen.</p> <p>33. Patient mit einem der folgenden Screening-Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positive (oder unklare) HBs Ag oder, • Positive IgM HBc Ab or, • Positive gesamt HBc Ab, bestätigt durch positive HBV DNA oder, • Positive HCV Ab, bestätigt durch positive HCV RNA <p>34. Kriterien in Bezug auf Leberschädigungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikante aktive hepatobiliäre Erkrankung • Alanin Aminotransferase (ALT) >3 am oberen Normalwert (upper limit of normal; ULN) <p>35. Ungewöhnliche Laborwerte bei Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreatinphosphokinase (CPK) >10 ULN • Blutplättchen <100.000 cells/mm³ • Eosinophile >1500 Zellen/mm³ <p>36. Patient hat die Einwilligungserklärung vor Einschluss in die Studie/Randomisierung zurückgezogen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 331 Zentren in 22 Ländern durchgeführt. Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexico, Polen, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien, Taiwan, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Screening Phase (3-5 Wochen):</u></p> <p><u>Erhaltungstherapie</u> Die erlaubten Medikamente zur Erhaltungstherapie umfassen die folgenden fünf Klassen: ICS, LABA, LAMA, Anti-Leukotriene und Methylxanthine.</p> <p>Die Patienten erhalten während der gesamten Studiendauer ICS /LABA zweimal täglich. Die Einnahme wird mithilfe eines e-Diary dokumentiert. Vor der Screening-Phase sollten die Patienten für mindestens drei Monate eine Therapie mit mittel- bis hochdosierten ICS + LABA erhalten ($\geq 250 \mu\text{g}$ Fluticasonpropionat zweimal täglich, oder äquipotent bis zu einer maximalen Dosis von 2000 $\mu\text{g}/\text{Tag}$), wobei die Dosierung mindestens einen Monat vor Visite 1 stabil sein sollte.</p> <p>Hinweis für Japan: bei Erwachsenen Patienten soll die ICS-Dosis $\geq 200 \mu\text{g}$ μg Fluticasonpropionat zweimal täglich, oder äquipotent und für Patienten unter 18 Jahren $\geq 100 \mu\text{g}$ μg Fluticasonpropionat zweimal täglich, oder äquipotent. Eine stabile Dosierung des zweiten und dritten Medikaments soll, falls zutreffend, ebenfalls gegeben sein.</p> <p><u>Bedarfstherapie</u> Es war den Patienten erlaubt Salbutamol/Albuterol Hydrofluoralkane oder Levosalbutamol/Levalbuterol Hydrofluoralkane als Bedarfstherapie einzunehmen.</p> <p><u>Behandlungsphase (52 Wochen):</u></p> <p>Steriles Dupilumab wurde in einer vorgefüllten Spritze als Lösung mit einer Konzentration von 150 mg/ml zur Verfügung gestellt, um die Dosierung von 300 mg/2,0 ml zu erhalten sowie in einer vorgefüllten Spritze als Lösung mit einer Konzentration von 175 mg/ml, um die Dosierung von 200 mg/1,14 ml zu erhalten.</p> <p><u>Dupilumab-Gruppe 1:</u> Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 300 mg Dupilumab subkutan (2 ml)</p> <p><u>Dupilumab-Gruppe 2:</u> Anfangsdosis von 400 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 200 mg Dupilumab subkutan (1,14 ml)</p> <p><u>Kontrollgruppe 1:</u> Anfangsdosis mit Placebo subkutan, danach alle zwei Wochen Placebo subkutan (2 ml)</p> <p><u>Kontrollgruppe2:</u> Anfangsdosis mit Placebo subkutan, danach alle zwei Wochen Placebo subkutan (1,14 ml)</p> <p>Zwei Injektionen des zu untersuchenden Arzneimittels wurden an Tag 1 von Visite 2 als Anfangsdosis verabreicht. Danach wird alle 14 ± 3 Tage (q2w) eine Injektion verabreicht. Die Behandlungen mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dupilumab müssen ≥ 11 Tage auseinander liegen, um eine Überdosis zu vermeiden.</p> <p>Der Prüfartz oder eine damit beauftragte Person wird den Patienten (oder dessen Betreuungsperson(en)) bei Visite 2 darin schulen die Injektionen vorzubereiten und zu injizieren und die erste der beiden Injektionen vornehmen. Diese Schulung muss in der Patientenakte dokumentiert sein.</p> <p>Bei nachfolgenden Visiten injizieren Patienten, die eine Schulung erhielten, mindestens sechs Mal selbst, jeweils unter der Aufsicht des Prüfartzes oder der beauftragten Person, bevor die Selbstinjektion zuhause erlaubt wird (ab Visite 3).</p> <p>Die Patienten sollten angewiesen werden, während der Studie keine Dosierung zu verpassen. Jeder Patient, der eine Dosis verpasst, sollte darauf hingewiesen werden, sorgfältig zu sein um keine weitere Dosis zu verpassen. Falls eine oder mehrere Dosierungen verpasst wurden, wird keine Anfangsdosierung von zwei Injektionen verabreicht, unabhängig von der Anzahl der verpassten Dosierungen. Die Patienten sollten mit der vorgesehenen Behandlung fortfahren.</p> <p><u>Erhaltungstherapie:</u></p> <p>Während der Behandlungsphase verbleiben die Patienten auf der stabilen Dosis, die während der Screening Phase angewendet wurde. Eine kurzzeitige Erhöhung der ICS-Dosis nach Maßgabe des behandelnden Prüfartzes war zusätzlich zur Bedarfs- und Notfalltherapie erlaubt, um akute Asthmasymptome zu behandeln. Die Notfallmedikation wurde angewendet um eine Systemkontrolle zu erreichen. Jede Anwendung von Erhaltungs- und Bedarfstherapie wird mithilfe eines e-Diary dokumentiert.</p> <p><u>Follow-up-Phase (12 Wochen):</u></p> <p>Weiterführen der Erhaltungstherapie nach Maßgabe des Arztes. Nachbeobachtung oder, bei Eignung mögliche Teilnahme an einer Extensionsstudie (LTS12551).</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>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</p>	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Rate schwerer Exazerbationen während der 52-wöchigen Behandlungsphase • Veränderung des FEV1 von Baseline zu Woche 12 <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prozentuale Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1 von Baseline zu Woche 12 - Analyse der drei o.g. Endpunkte in den Subgruppen Eosinophilenzahl und ICS-Dosis zu Baseline - Veränderung des AQLQ (S) - Veränderung des ACQ-5 - Jährliche Rate schwerer Exazerbationen - Jährliche Rate von LOAC-Ereignissen - Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation - Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis - Veränderung verschiedener Lungenfunktionswerte von Baseline - Veränderung von Baseline zu Wochen 2, 4, 8, 12, 24, 36 und 52: <ul style="list-style-type: none"> ○ ACQ Score (5 und 7)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Morgendlicher und abendlicher Asthmasymptom Score ○ Nächtliches Erwachen ○ Verwendung von Notfallmedikation - Veränderung von Baseline zu Wochen 12, 24, 36 und 52: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nutzung von Gesundheitsleistungen ○ AQLQ (S) ○ EQ-5D-5L ○ HADS ○ SNOT-22 (bei Komorbidität nasale Polypen und/oder chronische Rhinosinosis) ○ RQLQ(S)+12 (bei Komorbidität allergische Rhinitis) <p>In der Studie waren zwei Typen von Exazerbationen prädefiniert: LOAC-Ereignis:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 6 zusätzliche Inhalationen mit Bedarfsmedikation (Salbutamol/Albuterol oder Levosalbutamol/Levalbuterol) innerhalb 24 Stunden (verglichen mit Baseline) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ODER ○ ≥ 20% Abfall im Prä-Bronchodilatator FEV1 verglichen mit Baseline ○ Erhöhung der ICS-Dosis auf die ≥ 4-fache Dosis verglichen mit Visite 2 ODER ○ Ein Abfall des morgendlichen oder abendlichen Spitzenflusses um 30% oder mehr an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit Behandlung, basierend auf dem definierten Stabilitätslimit. Das Stabilitätslimit der Behandlungsphase war definiert als der entsprechende mittlere morgendliche oder abendliche Spitzenfluss (PEF) innerhalb der letzten 7 Tage vor Randomisierung (Tag 1). ○ Eine schwere Exazerbation, definiert als: <p>Schwere Exazerbation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Verwendung von OCS für ≥ 3 Tage ODER ○ Hospitalisierung oder Notfallaufnahme verursacht durch Asthma, mit der Notwendigkeit OCS einzunehmen <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Unerwünschte Ereignisse ● Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ● Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ● Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Laborparameter ● Vitalparameter ● Elektrokardiogramm ● Pharmakokinetik ● Pharmakodynamik
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 7, 09. August 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Änderung der Kriterien für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) <p>Die Definition der als UESI klassifizierten Infektionen, wurde angepasst um eine objektivere Identifizierung der Infektionen zu ermöglichen. Zusätzlich wurden lediglich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>umfangreiche/disseminierte Fälle von <i>Herpes zoster</i> oder <i>Herpes simplex</i> als opportunistische Infektion definiert. Bezüglich der Klassifizierung von allergischen Reaktionen als UESI wurde der Fokus auf anaphylaktische Reaktionen oder systemische allergische Reaktionen, die in Verbindung mit dem zu untersuchenden Arzneimittel stehen und einer Behandlung bedürfen, gesetzt.</p> <p>Amendment 4, 21. September 2015</p> <ul style="list-style-type: none"> Hinzufügen von Wirksamkeitsendpunkten bei Patienten mit hochdosierten ICS: <p>Um Empfehlungen der EMA bezüglich der Stratifizierung für mittelschweres und schweres Asthma umzusetzen, wurden Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit hochdosiertem ICS eingeführt um eine Nutzen/Risiko-Abschätzung in beiden Asthmapopulationen durchführen zu können.</p> <p>Einzelheiten zu den vorgenommenen Änderungen sind im statistischen Analyseplan aufgeführt (SAP, Seite 9-12 und 12-14)</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Kalkulation der Fallzahl basierte auf den beiden primären Endpunkten bei Dupilumab Gruppe 1 (300 mg, q2w) versus Placebo und den folgenden Annahmen:</p> <p>Basierend auf folgenden Annahmen wird die Studie eine 99% Power haben um eine 55% relative Risikoreduktion der jährlichen Rate schwerer Exazerbationen mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ zu detektieren:</p> <ul style="list-style-type: none"> die Anzahl an Exazerbationen folgt einer negativen Binominalverteilung mit einem Dispersionsparameter von 2 die jährliche Rate an Exazerbationen unter Placebobehandlung beträgt 0,6 beträgt die Randomisierung der Gruppen ist 2:2:1:1 insgesamt 1638 Patienten (546 in den beiden Dupilumab-Armen und 273 in den Placebo-Armen) <p>Basierend auf der Annahme, dass 42% der Patienten eine Eosinophilenzahl von 300 Zellen/μl zu Baseline haben (also insgesamt 690 Patienten) wird die Studie eine 91% Power haben um eine 55% relative Risikoreduktion für diese Subgruppe zu detektieren.</p> <p>Basierend auf die Annahme einer Standardabweichung von 0,5 Liter, wird die Studie eine 98 % Power haben um einen Unterschied von 0,15 Liter im der Veränderung des FEV1 von Baseline zu Woche 12 zu detektieren. Für die Subgruppe der Patienten mit Eosinophilenzahl von 300 Zellen/μl wird die Power 88% betragen um einen Behandlungseffekt von 0,18 Liter zu detektieren.</p> <p>Die Rekrutierung wird fortgesetzt bis mindestens 1638 Patienten und insgesamt 690 Patienten mit Eosinophilenzahl von 300 Zellen/μl randomisiert wurden. Der Einschluss von Patienten mit mitteldosierten ICS wird beendet sobald ca. 819 Patienten randomisiert wurden. Es werden ca. 84 jugendliche Patienten randomisiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten wurden zentral randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:2:1:1. Die Randomisierung wurde stratifiziert mittels: <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) • Eosinophilenzahl (< 300 Zellen/μl, ≥ 300 Zellen/μl) • ICS-Dosis (mitteldosiert, hochdosiert) • Land
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	IVRS/IWRS (Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System)
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?	Die Randomisierung wurde zentral von Sanofi durchgeführt. Das Sanofi Clinical Supplies Team stellte die randomisierte Liste der Behandlungsnummern der zuständige Biostatistiker stellte das Randomisierungsschema für die zentrale Behandlungszuteilung zur Verfügung. Der Prüfarzt erhielt für jeden Patienten eine Behandlungsnummer mittels IVRS/IWRS (interactive voice response system/interactive web response system).
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) Ja b) Ja c) Ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung zu gewährleisten, wurde in jeder Gruppe, zweiwöchentlich eine Dupilumab- oder Placebo-Injektion subkutan verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die jährliche Rate schwerer Exazerbationen wurde mittels negativ-binominalem Regressionsmodell analysiert. Das Modell beinhaltet die Gesamtanzahl der Ereignisse während der 52 Wochen als Response Variable. Behandlungsgruppe, Alter, Region, Baseline-Stratifizierungsfaktoren Eosinophile, ICS-Dosis und die Anzahl der schweren Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn sind unabhängige Variablen. Bei Patienten, die die Behandlung abbrachen aber in der Studie verblieben wurden alle schweren Exazerbationen bis zu Visite 18 für die primäre Analyse berücksichtigt, unabhängig davon ob der Patient behandelt wurde oder nicht. Bei Patienten, die die Studie vor dem Ende der 52-wöchigen Behandlungsphase abbrachen, wurden alle beobachteten schweren Exazerbationen berücksichtigt. Die Log-transformierte Beobachtungsdauer war die Offset-Variable. Die Veränderung von Baseline im Prä-Bronchodilatator FEV1 zu Woche 12 wurde mittels MMRM-Modell analysiert. Das Modell beinhaltet die Veränderung des FEV1-Werte von Baseline bis Woche 12 als Response-Variable und die Faktoren Behandlung, Alter, Geschlecht, Größe, Region, Baseline-Stratifizierungsfaktoren Eosinophile und ICS-Dosis, Visite, Interaktion von Behandlung und Visite (treatment-by-visit interaction), FEV1-Wert zu Baseline, und die Interaktion von Baseline und Visite (baseline-by-visit interaction) als unabhängige Variablen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Rasse • Ethnie • Region • Gewicht • BMI • Exazerbationen • Eosinophile • FEV1 (Baseline) • FEV1-Sollwert (Baseline) • ACQ-5 • Periostin • ICS-Dosis (Baseline) • Begleittherapie • ehemaliges Rauchverhalten • Atopische Erkrankungen • Alter bei erstmaliger Asthmaerkrankung
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 wurden	<p>Dupilumab Gruppe 1 (2ml/ 300 mg, q2w):</p> <p>a) 633 b) 632 c) 633</p> <p>Dupilumab Gruppe 2 (1,14 ml/ 200mg, q2w):</p> <p>a) 631 b) 629 c) 631</p> <p>Kontrollgruppe 1 (2 ml, q2w):</p> <p>a) 321 b) 321 c) 321</p> <p>Kontrollgruppe 2 (1,14 ml, q2w):</p> <p>a) 317 b) 315 c) 317</p>

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (first patient enrolled): 27. April 2015 Studienende (last patient completed): 23. November 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

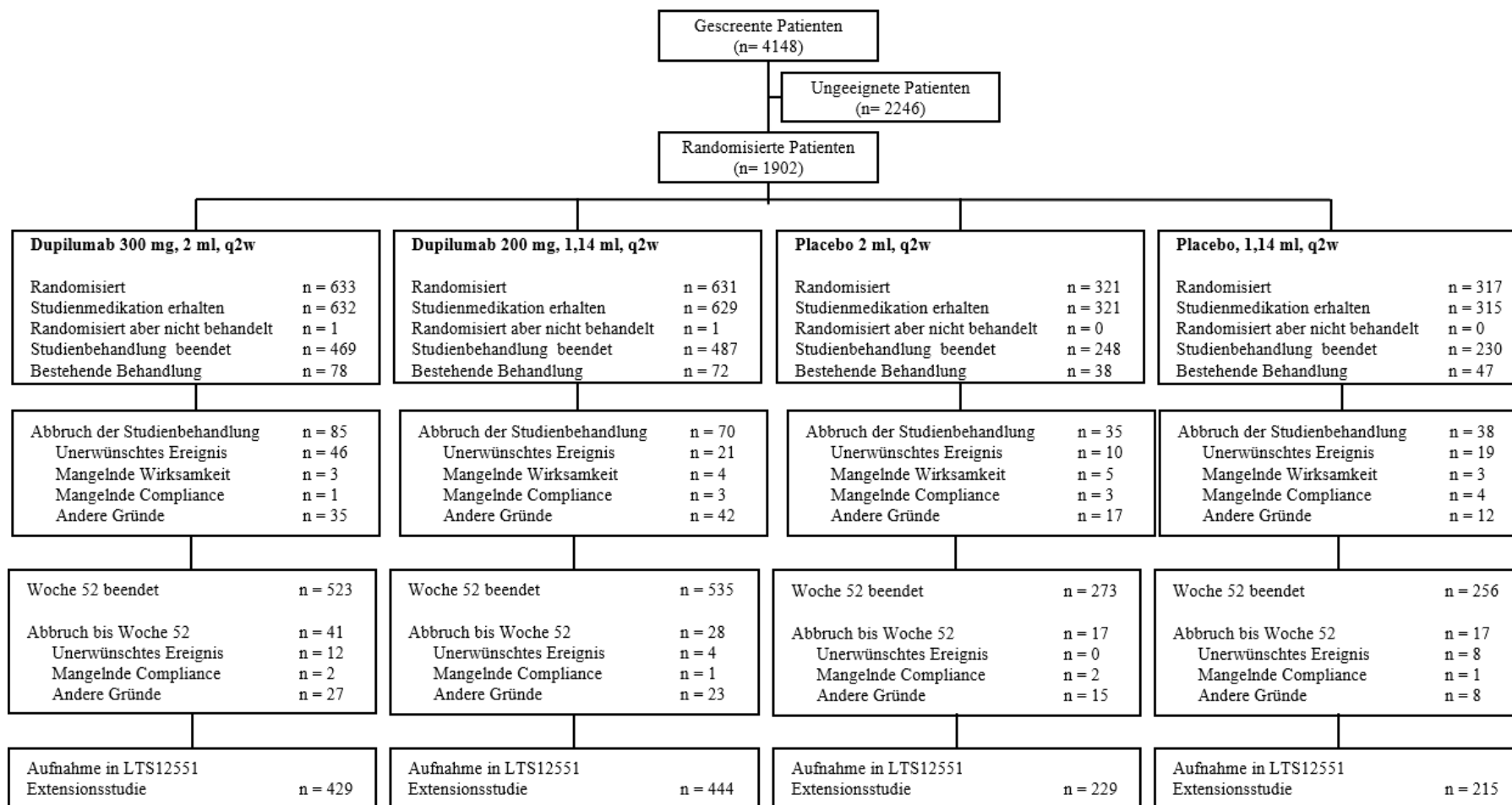


Abbildung 4-99: Flow-Chart für den Patientenfluss der Gesamtpopulation der Studie QUEST.

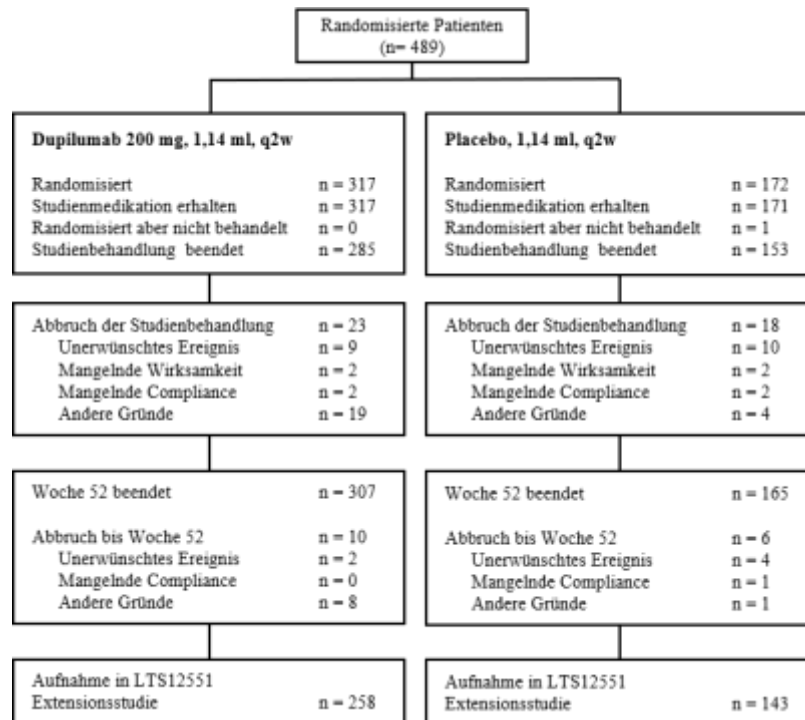


Abbildung 4-100: Flow-Chart für den Patientenfluss der ICShigh-Population der Studie QUEST.

Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VENTURE (EFC13691).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Dupilumab, im Vergleich zu Placebo um die Nutzung von systemischen (oralen) Kortikosteroiden zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit schwerem, steroidabhängigem Asthma zu reduzieren. <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Verträglichkeit von Dupilumab • Untersuchung des Effekts von Dupilumab auf die Verbesserung von patientenberichteten Endpunkten (patient reported outcome, PRO) • Untersuchung der systemischen Verabreichung von Dupilumab und des Auftretens von Anti-Arzneimittel-Antikörpern (anti-drug antibodies; ADA) <p>Explorative Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Assoziation von Biomarkern mit dem Behandlungseffekt • Untersuchung der Assoziation des Genprofils mit dem Behandlungseffekt • Untersuchung der Auswirkung von Dupilumab auf Entzündungsmarker der Atemwege (in ausgewählten Zentren in Kanada).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	VENTURE ist eine randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte Studie mit parallelem Studiendesign zur Untersuchung des Effekts von subkutaner Dupilumab Behandlung über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen in Patienten mit schwerem, kortikosteroidabhängigem Asthma.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab insgesamt 4 Amendments:</p> <p>Amendment 4, 30. Januar 2017: Lokales Amendment für Italien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Anzahl der Patienten von 150 auf 180 • Aufgrund Anfrage der italienischen Gesundheitsbehörde: Wiedereinführung des Ausschlusskriteriums: männliche Studienteilnehmer mit weiblicher Partnerin im gebärfähigen Alter müssen Verhütungsmaßnahmen einsetzen. <p>Amendment 3, 25. Januar 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Anzahl der Patienten von 150 auf 180 <p>Amendment 2, 20. Juli 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen der Möglichkeit für den behandelnden Arzt, die OCS Reduktion aus Sicherheitsgründen zu unterbrechen • Änderungen des FEV1 Einschlusskriteriums für die Screening-Phase • Löschen des Ausschlusskriteriums: männliche Studienteilnehmer mit weiblicher Partnerin im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>fortpflanzungsfähigen Alter müssen Verhütungsmaßnahmen einsetzen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Kriterien für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) • Klarstellung zu den erlaubten Wirkstoffklassen für Controller • Klarstellung zur zeitlich begrenzten und dauerhaften Behandlungsunterbrechung • Klarstellung des serologischen Tests auf Hepatitis und der Interpretation des Resultats bezogen auf die Einschlusskriterien • Hinzufügen einer Röntgenaufnahme des Brustraumes oder MRI bei Visite 10 für diejenigen Patienten, die planen in die Langzeitsicherheitsstudie zu wechseln und bei denen keine Aufnahme des Brustraumes aus dem letzten Jahr vorliegt. • Einschluss des Amendments 1 (22. September 2015) in Kanada <p>Amendment 1, 22. September 2015: Lokales Amendment für Kanada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modifizierung der exploratorischen Endpunkte, die in den kanadischen Zentren erhoben werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erwachsene und Jugendliche Patienten (ab 12 Jahren) mit der ärztlichen Diagnose Asthma für ≥ 12 Monate, basierend auf der GINA 2014 Leitlinie sowie folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit schwerem Asthma und gut dokumentierter, regelmäßiger Behandlung mit dauerhaft eingesetzten systemischen Kortikosteroiden in den 6 Monaten vor Visite 1. Eine stabile OCS-Dosis (d.h. keine Änderung der OCS-Dosierung) für vier Wochen vor Visite 1. Der Patient muss bei Visite 1 und Randomisierung zwischen 5 und 35 mg Prednison oder Prednisolon täglich (oder äquivalent) einnehmen. Die Patienten müssen zustimmen, gegebenenfalls die OCS Medikation auf die erlaubten Prednison und Prednisolon umzustellen und während der Studie nach den Vorgaben des Protokolls einzunehmen. - Bestehende Behandlung mit hochdosis ICS (> 500 µg täglich Flutikasonproprionat oder äquivalent) in Kombination mit einem zweiten Medikament (z.B. LABA LTRA) für mindestens 3 Monate mit einer stabilen Dosis für ≥ 1 Monat vor Visite 1. - Lungenfunktion vor Einnahme eines Bronchodilatators (pre-bronchodilatator forced expiratory volume; FEV1) $\leq 80\%$ des erwarteten Normalwertes bei Erwachsenen und $\leq 90\%$ des erwarteten Normalwertes bei Jugendlichen bei Visiten 1 und 2, vor Randomisierung. - Nachweislich dokumentierte Asthmaerkrankung:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reversibilität des Lungenfunktionswertes FEV₁ von mindestens 12% und 200 ml nach Behandlung mit 200 bis 400 µg Albuterol/Salbutamol (2 bis 4 Inhalationen Albuterol/Salbutamol oder einer zerstäubten Lösung mit Albuterol/Salbutamol, falls dies der gängigen Praxis des Zentrums entspricht), vor Randomisierung. ODER ▪ Hyperreaktivität der Atemwege (Methacholin-Provokationstest mit positiver Reaktion [PC₂₀] von < 8 mg/ml) innerhalb der vergangenen 12 Monate vor Visite 1. <p>2. Schriftliche Einwilligungserklärung.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten <12 Jahren oder jünger als das minimale Alter welches zur legalen Teilnahme in der Studie erlaubt, je nachdem welches zutreffend ist. (Bei Ländern in denen eine Studienteilnahme lediglich im Erwachsenenalter gestattet ist wird die Rekrutierung ≥ 18 Jahre beschränkt). 2. Gewicht unter 30 kg. 3. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic obstructive pulmonary disease; COPD) oder eine andere Lungenerkrankung (z.B. idiopathische Lungenfibrose, Churg-Strauss Syndrome etc.) welche die Lungenfunktion beeinflusst. 4. Röntgenthorax innerhalb 12 Monate vor Screening Visite oder während Screening Visite mit klinisch signifikantem Befund einer oder mehreren Lungenerkrankung(en) außer Asthma 5. Patient mit einer Verschlechterung der Asthmaerkrankung die eine Notfallaufnahme oder Hospitalisierung zur Folge hat innerhalb von 4 Wochen vor Screening Visite 1. 6. Patient, der innerhalb eines Tages 12 oder mehr Inhalationen Bedarfstherapie benötigt (z.B. Dosieraerosol) in der Woche vor Visite 1. 7. Patient mit Infektion der unteren oder oberen Atemwege innerhalb vier Wochen vor Screening. 8. Raucher oder ehemaliger Raucher mit Einstellen des Rauchens innerhalb der letzten 6 Monate vor Visite 1. 9. Ehemaliger Raucher mit > 10 Packungsjahren 10. Komorbiditäten, welche die Auswertung des untersuchten Medizinprodukts beeinflussen könnten 11. Bekannter oder vermuteter Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch 12. Unfähigkeit den Studienabläufen zu folgen (z.B. aufgrund von Sprachproblemen oder psychologischer Erkrankung) 13. Notwendigkeit einer Therapie mit nicht-selektiven beta-1 Adrenorezeptor Antagonisten (Beta-Blocker) aus jeglichen Gründen, oder der Beginn oder eine Dosisänderung von selektiven beta-1 Adrenorezeptor Antagonisten innerhalb eines Monats vor Visite 1, oder der Plan während der Screening oder Randomisierungs-Phase eine Therapie mit selektiven beta-1 Adrenorezeptor Antagonisten zu initiieren oder die Dosis zu Verändern.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 14. Anti-immunoglobulin E (IgE) Therapie (Omalizumab) innerhalb 130 Tage vor Visite 1 15. Beginn einer Allergen-Immunotherapie innerhalb von 3 Monaten vor Visite 1 oder eine Dosisänderung innerhalb eines Monats vor Visite 1 oder geplanter Beginn einer Allergen -Immunotherapie oder geplante Dosisänderung während Screening oder randomisierter Behandlungsphase. 16. Patienten, die mit bronchialer Thermoplastie behandelt werden bei denen innerhalb von 3 Jahren vor Visite 1 bronchialen Thermoplastie durchgeführt wurde, sowie Patienten bei denen innerhalb der Screening- oder randomisierten Behandlungsphase eine bronchiale Thermoplastie geplant ist. 17. Behandlung mit einem anderen Antikörper in der Studienphase innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Visite 1. Falls die Halbwertszeit unbekannt ist, beträgt das minimale Intervall 6 Monate. Für andere Studienmedikationen (keine Antikörper) sollten mindestens 30 Tage seit der letzten Einnahme bis zur Visite 1 vergangen sein. 18. Patienten, die ein Arzneimittel einnehmen, das als Begleittherapie ausgeschlossen ist. 19. Frühere Teilnahme an einer Studie mit Dupilumab 20. Patient ist Prüfarzt, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Pharmazeut, Studienkoordinator, anderer Mitarbeiter oder ein Verwandter der o.g., direkt involviert in die Planung und Ausführung der Studie. 21. Patient mit einer Anamnese mit klinisch signifikanter renalen, hepatischen, kardiovaskulären, metabolischen, neurologischen, hematologischen, ophtalmologischen, respiratorischen, gastrointestinalen, cerebrovaskulären oder anderer signifikanter Erkrankung, die nach dem Urteil des Prüfarztes die Studie beeinflussen könnte oder die eine Behandlung erfordern würde, die die Studie beeinflussen könnte. Beispiele dafür beinhalten Insulin-abhängige Diabetes, unkontrollierter erhöhter Blutdruck, aktive Hepatitis, aktive oder latent unbehandelte Tuberkulose, Bronchiektasen. Patienten mit aktiver Tuberkulose oder nicht-tuberkulöser mykobakterieller Infektion, latent unbehandelter Tuberkulose oder einer Krankengeschichte mit unvollständiger Tuberkulosebehandlung werden von der Studie ausgeschlossen, außer die ausreichende Behandlung wurde von einem Facharzt dokumentiert und die Eignung des Patienten für die Behandlung mit einem Biologikum wurde von einem Prüfarzt und/oder einem Spezialisten für Infektionserkrankungen bestätigt. Die Untersuchung auf Tuberkulose wird nach den länderspezifischen Anforderungen durchgeführt. Andere, gut dokumentierte und kontrollierte Erkrankungen führen nicht zum Ausschluss des Patienten, wenn der Prüfarzt die Eignung bestätigt. 22. Schwangere oder stillende Frauen. 23. Frauen im gebärfähigen Alter (Frauen vor der Menopause, die aus biologischer Sicht schwanger werden können) und die:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Keinen negativen Serum β-hCG Test bei Visite 1 aufweisen - Während der Studiendauer keine der folgenden Verhütungsformen einsetzen: <ul style="list-style-type: none"> o Etablierte Einnahme von oralen, injizierten oder implantierten hormonellen Kontrazeptiva o Intrauterines Mittel mit Kupfer oder Progesteron o Barriere-Methode (Kondom, Diaphragma oder cervikale Kapseln) verwendet mit Spermizid oder: <ul style="list-style-type: none"> o Weibliche Sterilisierung o Männliche Sterilisierung mit Dokumentation der Abwesenheit von Spermien nach der Behandlung (für weibliche Patienten mit sterilisiertem männlichem Partner sollte dieser der einzige Sexualpartner sein) o Wahre Abstinenz (Periodische Abstinenz ist keine akzeptierte Verhütungsmethode) - Bei Frauen in der Menopause (seit mindestens 12 aufeinanderfolgenden Monaten ohne Regelblutung) ist keine zusätzliche Verhütung notwendig. <p>24. Entfernt.</p> <p>25. Diagnostizierte parasitäre Infektion; vermutete, oder hohes Risiko einer parasitären Infektion, außer die klinische und (falls notwendig) laborparametrische Analyse schließt eine aktive Infektion vor Randomisierung aus.</p> <p>26. Diagnostizierte Infektion mit HIV (human immunodeficiency virus) oder positives HIV-Screening (Anti-HIV-1 und HIV-2 Antikörper) bei Visite 1.</p> <p>27. Bekannte oder vermutete Immunsuppression, einschließlich bekannter ehemaliger invasiver opportunistischer Infektionen (z.B. Tuberkulose, Histoplasmose, Listeriose, Coccidioidomykose, Pneumocystose, Aspergillose); oder nach Ermessen des Prüfartzes ungewöhnlich häufige, wiederkehrende oder verlängernd auftretende Infektionen. Die Untersuchung auf Tuberkulose wird nach den länderspezifischen Anforderungen durchgeführt.</p> <p>28. Hinweise einer akuten chronischen Infektion, die eine Behandlung mit antibakteriellen, antiviralen, antifungalen, antiparasitären oder antiprotozoalen Mitteln, innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1; signifikante virale Infektion innerhalb von vier Wochen vor Visite 1 ohne antivirale Behandlung (z.B. Influenza mit ausschließlich symptomatischer Behandlung)</p> <p>29. Impfung mit Lebendimpfstoffen innerhalb 4 Wochen vor Visite 1 oder eine geplante Impfung mit Lebendimpfstoffen während der Studie.</p> <p>30. Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung oder Patienten, die Immunsuppressiva zur Therapie von Autoimmunerkrankungen einnehmen (z.B. Rheumatoide Arthritis, chronische-entzündliche Darmerkrankung, Primäre biliäre Zirrhose, systemischer Lupus</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erythematodes, Multiple Sklerose ect.) oder Patienten mit einem hohen Titer an Autoantikörpern bei denen vermutet wird, dass sie ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Autoimmunerkrankung haben.</p> <p>31. Krankheitsgeschichte mit einem bösartigen Tumor innerhalb der letzten fünf Jahre vor Screening Visite, außer bei vollständig behandeltem in situ Zervixkarzinom, vollständig behandeltem und aufgelöstem nicht-metastasierendem Plattenepithelkarzinom oder Basalzellenkarzinom.</p> <p>32. Patienten mit zurückliegender systemischen Hypersensitivitätsreaktion wegen eines Biologikums, außer lokale Injektionsstellenreaktionen.</p> <p>33. Patient mit einem der folgenden Screening-Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Positive (oder unklare) HBs Ag oder, - Positive IgM HBc Ab or, - Positive gesamt HBc Ab, bestätigt durch positive HBV DNA oder, - Positive HCV Ab, bestätigt durch positive HCV RNA <p>34. Kriterien in Bezug auf Leberschädigungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinisch signifikante active hepatobiliäre Erkrankung - Alanin Aminotransferase (ALT) >3 am oberen Normalwert (upper limit of normal; ULN) <p>35. Ungewöhnliche Laborwerte bei Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kreatinphosphokinase (CPK) >10 ULN - Blutplättchen <100.000 cells/mm³ - Eosinophile >1500 Zellen/mm³ <p>36. Patient hat die Einwilligungserklärung vor Einschluss in die Studie/Randomisierung zurückgezogen.</p> <p>37. Trotz Screening des Patienten wurde der Studieneinschluss gestoppt.</p> <p>38. Patient hatte keine Erhöhung im ACQ-5 score um $\geq 0,5$ während der OCS Optimierungsphase.</p> <p>39. Nichteinhaltung der Dokumentation mittels elektronischem Tagebuch (eDiary), definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dokumentierte Einnahme der Asthma Erhaltungstherapie (inclusive OCS, ICS/LABA, etc.) wie während der OCS Optimierungsphase festgelegt für mindestens 80% der Zeit. - Ausfüllen des wöchentlichen ACQ-5 scores
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 80 Zentren in 18 Ländern durchgeführt: Argentinien, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Kolumbien, Ungarn, Israel, Italien, Mexico, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Ukraine, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Screening-Phase / OCS-Optimierungsphase (bis zu 10 Wochen):</u> <u>Bedarfstherapie</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Es war den Patienten erlaubt, Salbutamol/Albuterol Hydrofluoralkane oder Levosalbutamol/Levalbuterol Hydrofluoralkane als Bedarfstherapie einzunehmen.</p> <p><u>Erhaltungstherapie:</u> Die erlaubten Medikamente zur Erhaltungstherapie umfassen die folgenden fünf Klassen: ICS, LABA, LAMA, Anti-Leukotriene und Methylxanthine.</p> <p>Vor der Screening Phase sollten die Patienten für mindestens einen Monat eine stabile Dosis mit hochdosierten ICS und einem weiteren Medikament zur Erhaltungstherapie (LABA, LTRA, Theophyllin, etc.) erhalten haben. Patienten, die ein drittes Medikament zur Asthmakontrolle anwenden sind für die Studie geeignet. Das Medikament soll für mindestens 3 Monate angewendet worden sein, mit einer stabilen Dosis für mindestens einen Monat.</p> <p>Während der Studie erhielten die Patienten OCS (Prednison/Prednisolon) zur Erhaltungstherapie. Patienten, die ein anderes OCS-Medikament zur Erhaltungstherapie erhielten, wurden bei der Screening Visite auf Prednison oder Prednisolon in einer klinisch vergleichbaren Dosis umgestellt.</p> <p>Die niedrigste effektive Dosis bzw. optimierte Dosis in dieser Phase wurde definiert als die niedrigste Dosis bei der der Patient keine der folgenden Kriterien erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ verglichen mit dem letzten ACQ-5 score • Eine schwere Asthmaexazerbation: definiert als OCS Gebrauch für ≥ 3 Tage (mit einer mindestens verdoppelten Dosis verglichen mit der derzeit verwendeten Dosis) und/oder Hospitalisierung oder Notfallaufnahme verursacht durch Asthma, mit Notwendiger Einnahme von systemischen Kortikosteroiden (mit einer mindestens verdoppelten Dosis verglichen mit der derzeit verwendeten Dosis) • Ein klinisch signifikantes Ereignis, das nach Maßgabe des behandelnden Prüfarztes eine Anpassung der OCS-Behandlung bedurfte. <p>Bei Visite 1 sollte die OCS-Dosis nicht angepasst werden. Eine Woche später, bei Visite 2, und anschließend wöchentlich wurde die Stabilität des Patienten durch die oben genannten Kriterien überprüft. Wenn der Asthma-Status des Patienten kontrolliert verblieb (d.h. keine der o.g. Kriterien zutraf) wurde die OCS-Dosis nach dem Titrationsschema gesenkt. Die OCS Erniedrigung fand statt, bis einer der o.g. Abbruchkriterien zutraf. Daraufhin wurde die OCS-Dosis um eine Stufe erhöht.</p> <p>Nach Erreichen der optimierten OCS-Dosis erhielt der Patient diese Dosis für 2 Wochen zusätzlich zur weiteren Erhaltungstherapie. Traf in diesen zwei Wochen keines der o.g. Kriterien zu, war der Patient zur Randomisierung geeignet. Die OCS-Optimierungsphase konnte so zwischen 3 bis 8 Wochen dauern, bis die optimale Dosis ermittelt wurde.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																										
		<p style="text-align: center;">Table 2 - Oral corticosteroid optimization titration schedule</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Time course</th> <th colspan="9" style="text-align: center;">OCS dose (mg/day)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Starting dose (Visit 1)</td> <td style="text-align: center;">35</td> <td style="text-align: center;">30</td> <td style="text-align: center;">25</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">15</td> <td style="text-align: center;">12.5</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">7.5</td> <td style="text-align: center;">5</td> </tr> <tr> <td>Dose reduction (Visit 2)</td> <td style="text-align: center;">30</td> <td style="text-align: center;">25</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">15</td> <td style="text-align: center;">12.5</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">7.5</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> </tr> <tr> <td>+1 week</td> <td style="text-align: center;">25</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">15</td> <td style="text-align: center;">12.5</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">7.5</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> </tr> <tr> <td>+1 week</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">15</td> <td style="text-align: center;">12.5</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">7.5</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> </tr> <tr> <td>+1 week</td> <td style="text-align: center;">15</td> <td style="text-align: center;">12.5</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">7.5</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> </tr> <tr> <td>+1 week</td> <td style="text-align: center;">12.5</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">7.5</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> </tr> <tr> <td>+1 week</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">7.5</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> </tr> <tr> <td>+1 week</td> <td style="text-align: center;">7.5</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small;">OCS=oral corticosteroid</p> <p><u>Behandlungsphase / OCS-Reduktionsphase (24 Wochen):</u> Steriles Dupilumab wird in 150 mg/ml in Glasampullen (Gesamtvolumen 2,25 ml) zur Verabreichung von 2 ml zur Verfügung gestellt. 300 mg in 2,0 ml</p> <p><u>Dupilumab-Gruppe 1:</u> Anfangsdosis von 600 mg Dupilumab subkutan, danach alle zwei Wochen 300 mg Dupilumab subkutan (2 ml)</p> <p><u>Kontrollgruppe 1:</u> Anfangsdosis mit Placebo subkutan, danach alle zwei Wochen Placebo subkutan (2 ml)</p> <p>Die Patienten erhalten alle 14 ± 3 Tage (q2w) eine subkutane Injektion. Die Behandlungen mit Dupilumab müssen ≥ 11Tage auseinander liegen um eine Überdosis zu vermeiden. Patienten werden nach der Injektion mindestens eine Stunde überwacht. Der Prüfarzt oder eine damit beauftragte Person wird den Patienten (oder dessen Betreuungsperson(en)) bei Visite 2 darin schulen die Injektionen vorzubereiten und zu injizieren und die erste der beiden Injektionen vornehmen. Dies Schulung muss in der Patientenakte dokumentiert sein.</p> <p>Bei nachfolgenden Visiten injizieren Patienten, die eine Schulung erhielten, mindestens fünf Mal selbst, jeweils unter der Aufsicht des Prüfarztes oder der beauftragten Person, bevor die Selbst-injektion zuhause erlaubt wird (Woche 10).</p> <p>Bei Studienvisiten wird die Studienmedikation verabreicht, danach die klinischen Abläufe sowie eine Blutprobe entnommen. Patienten sollten nach Verabreichen der Studienmedikation für mindestens 30 Minuten im klinischen Prüfzentrum beobachtet werden um die Anzeichen einer Hypersensitivitätsreaktion zu beobachten. Jegliche Information zu Behandlungen, die nicht im klinischen Prüfzentrum verabreicht werden, sollen in einem Tagebuch erfasst werden. Das Tagebuch wird der Patientenakte als Quelle hinzugefügt.</p> <p>Die Behandlungsphase wird unterteilt in drei Phasen: <u>Induktionsphase (4 Wochen):</u> Während der vierwöchigen Induktionsphase verbleiben die Patienten auf der Erhaltungstherapie und der in der OCS-Optimierungsphase ermittelten OCS-Dosis.</p> <p><u>OCS-Reduktionsphase (16 Wochen):</u> In der OCS Reduktionsphase wurde die OCS-Dosis entsprechend des festgelegten Titrationsplans angepasst. Dosisreduktionen konnten</p>	Time course	OCS dose (mg/day)									Starting dose (Visit 1)	35	30	25	20	15	12.5	10	7.5	5	Dose reduction (Visit 2)	30	25	20	15	12.5	10	7.5	5	2.5	+1 week	25	20	15	12.5	10	7.5	5	2.5	2.5	+1 week	20	15	12.5	10	7.5	5	2.5	2.5	2.5	+1 week	15	12.5	10	7.5	5	2.5	2.5	2.5	2.5	+1 week	12.5	10	7.5	5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	+1 week	10	7.5	5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	+1 week	7.5	5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Time course	OCS dose (mg/day)																																																																																											
Starting dose (Visit 1)	35	30	25	20	15	12.5	10	7.5	5																																																																																			
Dose reduction (Visit 2)	30	25	20	15	12.5	10	7.5	5	2.5																																																																																			
+1 week	25	20	15	12.5	10	7.5	5	2.5	2.5																																																																																			
+1 week	20	15	12.5	10	7.5	5	2.5	2.5	2.5																																																																																			
+1 week	15	12.5	10	7.5	5	2.5	2.5	2.5	2.5																																																																																			
+1 week	12.5	10	7.5	5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5																																																																																			
+1 week	10	7.5	5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5																																																																																			
+1 week	7.5	5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5																																																																																			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																						
		<p>dabei alle vier Wochen erfolgen, um den Übertragungseffekt aus der vorhergehenden Dosis zu minimieren. Die letztmögliche Dosisreduktion fand zu Woche 20 statt. Vor jeder Dosisreduktion fand eine klinische Untersuchung statt. Falls eines der folgenden Kriterien zutraf, wurde keine OCS-Dosisreduktion vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ verglichen mit dem Wert aus dem Vormonat • Klinisch signifikante Asthmaexazerbation(en) • FEV1 20% Reduktion vom Baseline Wert • Durchschnittlicher morgendlicher Spitzenflusswert (PEF) < 70% des Baseline Werts • Zusätzlicher Bedarf an Notfallmedikation von 4 oder mehr Inhalationen pro Tag, verglichen mit dem durchschnittlichen Gebrauch an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in der davor liegenden Woche, oder ≥ 12 Inhalationen an einem Tag in der Woche vor der Visite. • Ein klinisch signifikantes Ereignis, das nach Maßgabe des behandelnden Prüfarztes eine Anpassung der OCS-Behandlung bedurfte. <p>Die Reduktion oder Beibehaltung der OCS-Dosis oblag der Maßgabe des behandelnden Prüfarztes.</p> <div style="text-align: center;"> <p>Table 3 - Oral corticosteroid titration schedule during the oral corticosteroid reduction phase</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Time course</th> <th colspan="9" style="text-align: center;">OCS dose (mg/day)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Optimized OCS dose</td> <td style="text-align: center;">35</td> <td style="text-align: center;">30</td> <td style="text-align: center;">25</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">15</td> <td style="text-align: center;">12,5</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">7,5</td> <td style="text-align: center;">5</td> </tr> <tr> <td>First dose reduction</td> <td style="text-align: center;">25</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">15</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">2,5</td> </tr> <tr> <td>+4 week</td> <td style="text-align: center;">15</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">2,5</td> <td style="text-align: center;">2,5</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>+4 week</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">2,5</td> <td style="text-align: center;">2,5</td> <td style="text-align: center;">2,5</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>+4 week</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">2,5</td> <td style="text-align: center;">2,5</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>+4 week</td> <td style="text-align: center;">2,5</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>OCS=oral corticosteroid</small></p> </div> <p>Erhaltungsphase (4Wochen): Die OCS-Dosis, die in der Reduktionsphase bis Woche 20 ermittelt wurde, verblieb stabil für mindestens 4 Wochen. Falls eines der o.g. Kriterien der OCS Reduktionsphase zutraf, oblag es jedoch dem behandelnden Prüfarzt, die OCS-Dosis um eine Stufe anzupassen. Falls während der Reduktions- oder Erhaltungsphase eine schwere Asthmaexazerbation auftrat, sollte diese für 3-7 Tage mit einer oralen oder parenteralen Dosis mit Kortikosteroiden behandelt werden, die äquivalent zu der doppelten Dosis der zuletzt verwendeten OCS-Dosis behandelt werden. Nach Abklingen der Exazerbation, soll der Patient für vier Wochen OCS in einer Dosis bekommen, die eine Stufe über der zuvor verwendeten OCS-Dosis liegt. Anschließend kann die Reduktionsphase fortgesetzt werden. Falls eine zweite Exazerbation auftrat, soll die OCS-Dosis um eine Stufe erhöht, und keine weiteren OCS Reduktionen mehr durchgeführt werden.</p> <p>Follow-up-Phase (4 Wochen): Nachbeobachtung oder, bei Eignung mögliche Teilnahme an einer Extensionsstudie (LTS12551).</p>	Time course	OCS dose (mg/day)									Optimized OCS dose	35	30	25	20	15	12,5	10	7,5	5	First dose reduction	25	20	15	10	10	10	5	5	2,5	+4 week	15	10	10	5	5	5	2,5	2,5	0	+4 week	10	0	5	2,5	2,5	2,5	0	0	0	+4 week	5	2,5	2,5	0	0	0	0	0	0	+4 week	2,5	0	0	0	0	0	0	0	0
Time course	OCS dose (mg/day)																																																																							
Optimized OCS dose	35	30	25	20	15	12,5	10	7,5	5																																																															
First dose reduction	25	20	15	10	10	10	5	5	2,5																																																															
+4 week	15	10	10	5	5	5	2,5	2,5	0																																																															
+4 week	10	0	5	2,5	2,5	2,5	0	0	0																																																															
+4 week	5	2,5	2,5	0	0	0	0	0	0																																																															
+4 week	2,5	0	0	0	0	0	0	0	0																																																															
6	Zielkriterien																																																																							
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	Primäres Zielkriterium:																																																																						

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <p>Das primäre Zielkriterium ist die prozentuale Reduktion von verabreichtem OCS zu Woche 24.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%-igen OCS Reduktion • Anteil der Patienten mit einer OCS Reduktion auf < 5 mg/Tag • Anteil der Patienten mit maximal möglicher OCS Reduktion • Anteil der Patienten, die kein OCS mehr benötigen • Absolute OCS Reduktion • Jährliche Rate schwerer Exazerbationen • Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation • Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1 von Baseline zur Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 • Absolute Veränderung des Post-Bronchodilatator FEV1 von Baseline zur Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 • Veränderung des ACQ-5 Scores von Baseline zur Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 • Veränderung des AQLQ von Baseline zu Woche 12 und 24 • Jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung oder Notfallaufnahme führen • Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation, die zu einer Hospitalisierung oder Notfallaufnahme führen • Veränderung von Baseline zu Woche 12 und 24: <ul style="list-style-type: none"> - SNOT-22 bei Patienten mit bilateraler nasaler Polyposis/chronischer Rhinosinosis - HADS - EQ-5D-5L • Veränderung von Baseline zu Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 24: <ul style="list-style-type: none"> - Morgendlicher und abendlicher Asthmasymptomscore - Nächtliches Erwachen - Verwendung von Notfallmedikation <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Laborparameter • Vitalparameter • Elektrokardiogram • Pharmakokinetik • Pharmakodynamik
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Amendment 3, 25. Januar 2017 <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Anzahl der Patienten von 150 auf 180:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	<p>Um die Power zu erhöhen einen signifikanten Effekt für den wichtigsten sekundären Endpunkt „Patienten mit mindestens 50%-igen Reduktion der OCS-Dosis“ detektieren zu können, wurde die Fallzahl von 150 auf 180 erhöht.</p> <p>Amendment 2, 20.Juli 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Kriterien für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI): Die Definition der als UESI klassifizierten Infektionen, wurde angepasst um eine objektivere Identifizierung der Infektionen zu ermöglichen. Zusätzlich wurden lediglich umfangreiche/disseminierte Fälle von <i>Herpes zoster</i> oder <i>Herpes simplex</i> als opportunistische Infektion definiert. Bezüglich der Klassifizierung von allergischen Reaktionen als UESI wurde der Fokus auf anaphylaktische Reaktionen oder systemische allergische Reaktionen, die in Verbindung mit dem zu untersuchenden Arzneimittel stehen und einer Behandlung bedürfen, gesetzt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Kalkulation der Fallzahl basierte auf dem primären und dem wichtigsten sekundären Endpunkt bei der Dupilumab Gruppe versus Placebo.</p> <p>Basierend auf der Annahme einer allgemeinen Standardabweichung von 50% für den primären Endpunkt und einer Anzahl von 90 Patienten pro Gruppe, wird die Studie eine 94% Power haben um bei einem 2-seitigem Signifikanzlevel von $\alpha=0,05$, einen Behandlungseffekt von 27% zu detektieren.</p> <p>Für den wichtigsten sekundären Endpunkt wird die Studie, bei einer Anzahl von 90 Patienten pro Gruppe, eine 81% Power haben um mit einem 2-seitigem Signifikanzlevel von $\alpha=0,05$, bei dem Anteil der Patienten mit mindestens 50% OCS Reduktion in der Placebo-Gruppe, einen Unterschied von 33% und in der Dupilumab-Gruppe einen Unterschied von 54% detektieren zu können.</p> <p>Berechnungen erfolgten mittels nQuery Advisor 7,0.</p> <p>Die Rekrutierung von Patienten mit einer Eosinophilenzahl unter 150 Zellen/ml wird nach Randomisierung von 46 Patienten (25 % der gesamten Studienpopulation) gestoppt. Die Rekrutierung von Patienten mit Eosinophilenzahlen von ≥ 150 Zellen/ml wird fortgesetzt bis die geplante Gesamtanzahl von 180 Patienten erreicht ist. Zusätzlich wird die Anzahl der Patienten, die zu Visite 3 eine OCS-Dosis von 5 mg erhalten auf ca. 54 Patienten (30 % der gesamten Studienpopulation) beschränkt.</p>
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	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, die die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten wurden zentral randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme. Die Randomisierung wurde stratifiziert durch die optimierte OCS-Dosis (≤ 10 mg/Tag und >10 mg/Tag) an Woche 0 und durch das Land der Durchführung.
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	IVRS/IWRS (Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System)
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?	Die Randomisierung wurde zentral von Sanofi durchgeführt. Das Sanofi Clinical Supplies Team stellte die randomisierte Liste der Behandlungsnummern der zuständige Biostatistiker stellte das Randomisierungsschema für die zentrale Behandlungszuteilung zur Verfügung. Der Prüfarzt erhielt für jeden Patienten eine Behandlungsnummer mittels IVRS/IWRS (interactive voice response system/interactive web response system).
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) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Das Ergebnis der prozentualen OCS-Reduktion zu Woche 24 verglichen zu Baseline, bei Aufrechterhalten der Asthmakontrolle wurde folgendermaßen berechnet: (optimierte OCS-Dosis zu Baseline – finale OCS-Dosis zu Woche 24) / optimierte OCS-Dosis zu Baseline x 100%

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die prozentuale Reduktion wurde mittels eines ANCOVA-Modells (Analysis of covariance) analysiert. Das Model beinhaltet die prozentuale OCS Reduktion zu Woche 24 als Response-Variable und Behandlungsgruppe, Subgruppe der Eosinophilenzahl zu Baseline (<150 Zellen/μl und \geq 150 Zellen/μl), optimierte OCS-Dosis zu Baseline und Region als unabhängige Variablen. Für Patienten, die die Behandlung dauerhaft abbrachen, verblieben in der Studie und die OCS-Dosis (off-treatment) zu Woche 24 wurde in der primären Analyse verwendet.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Der Anteil der Patienten mi OCS Reduktion zu Woche 24 wurde mittels logistischem Regressiosmodell untersucht. Das Model verwendet den binären Status, ob ein Patient eine OCS Reduktion erreichte oder nicht als Response-Variable. Behandlungsgruppe, optimierte OCS-Dosis zu Baseline, Region und Eosinophilenanzahl zu Baseline (\geq 150 Zellen/μl, < 150 Zellen/μl) als unabhängige Variablen.</p> <p>Für fehlende Werte wurde das Datenset der Primäranalyse für fehlende Werte für den primären Endpunkt der prozentualen Reduktion verwendet und der binäre Response-Status jedes Patienten mit fehlenden Daten wurde anhand des imputierten prozentualen Anteils zu Woche 24 festgelegt.</p> <p>Sensitivitätsanalysen mit anderen Imputationsmethoden und eine Analyse unter Ausschluss der „Off-Treatment“ Messungen derjenigen Patienten, die die Behandlung während der Studie abbrachen, wurden durchgeführt, um die primäre Analyse des sekundären Endpunkts zu stützen.</p> <p>Zur Kontrolle des Fehlers erster Art wurde für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte ein hierarchisches Testprocedere angewendet.</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u> Beschreibung mittels deskriptiver Statistik</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Rasse • Region • Gewicht • BMI • Exazerbationen • Eosinophile • FEV1 (Baseline) • FEV1-Sollwert (Baseline) • ACQ-5 • OCS-Dosis (Baseline) • ehemaliges Rauchverhalten • Atopische Erkrankungen • Alter bei erstmaliger Asthmaerkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 wurden	Dupilumab Gruppe 1: a) 103 b) 103 c) 103 Kontrollgruppe a) 107 b)107 c) 107
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (first patient enrolled): 15. Oktober 2015 Studienende (last patient completed): 13. November 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010.		

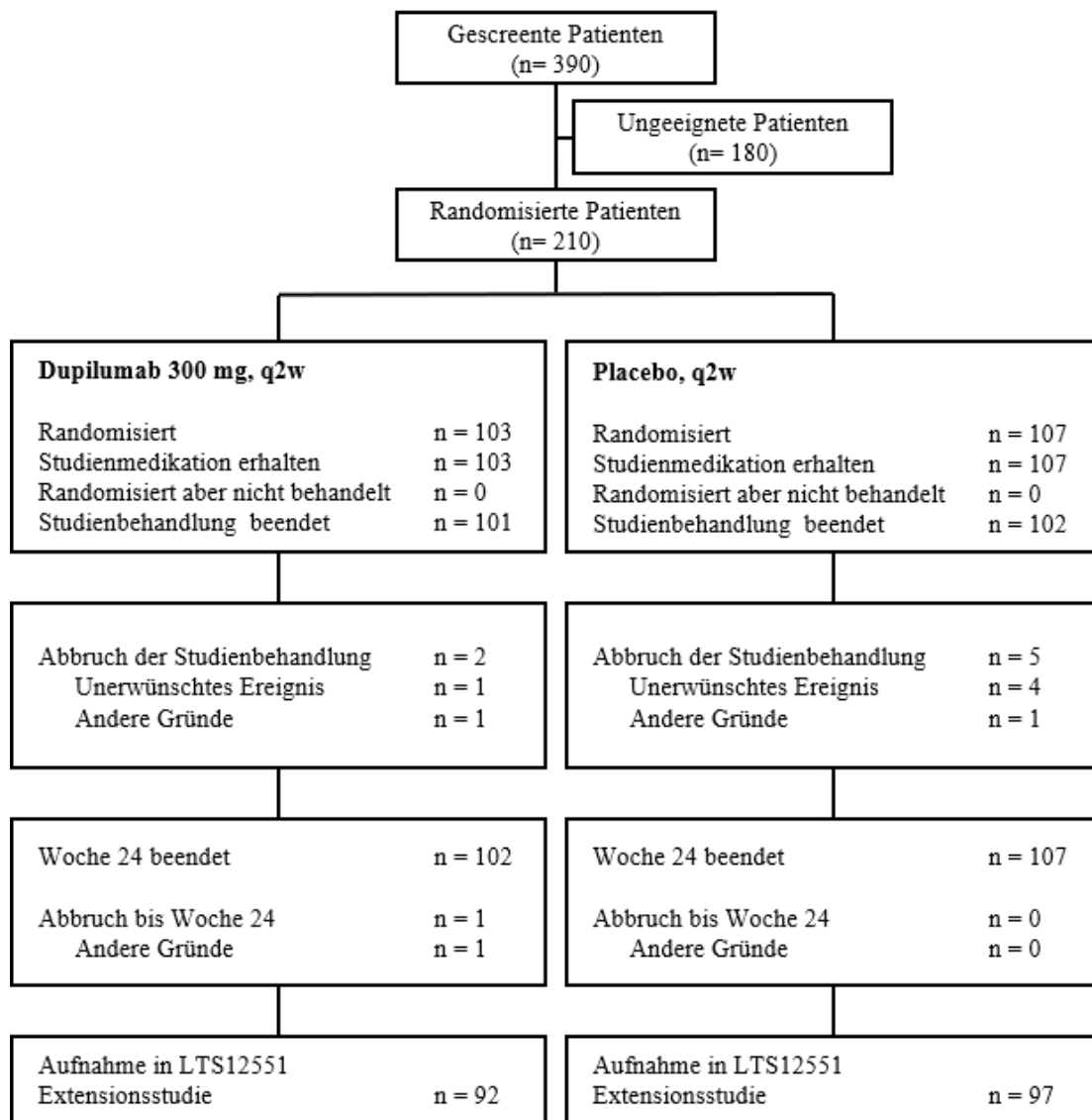


Abbildung 4-101: Flow-Chart für den Patientenfluss der Gesamtpopulation der Studie VENTURE.

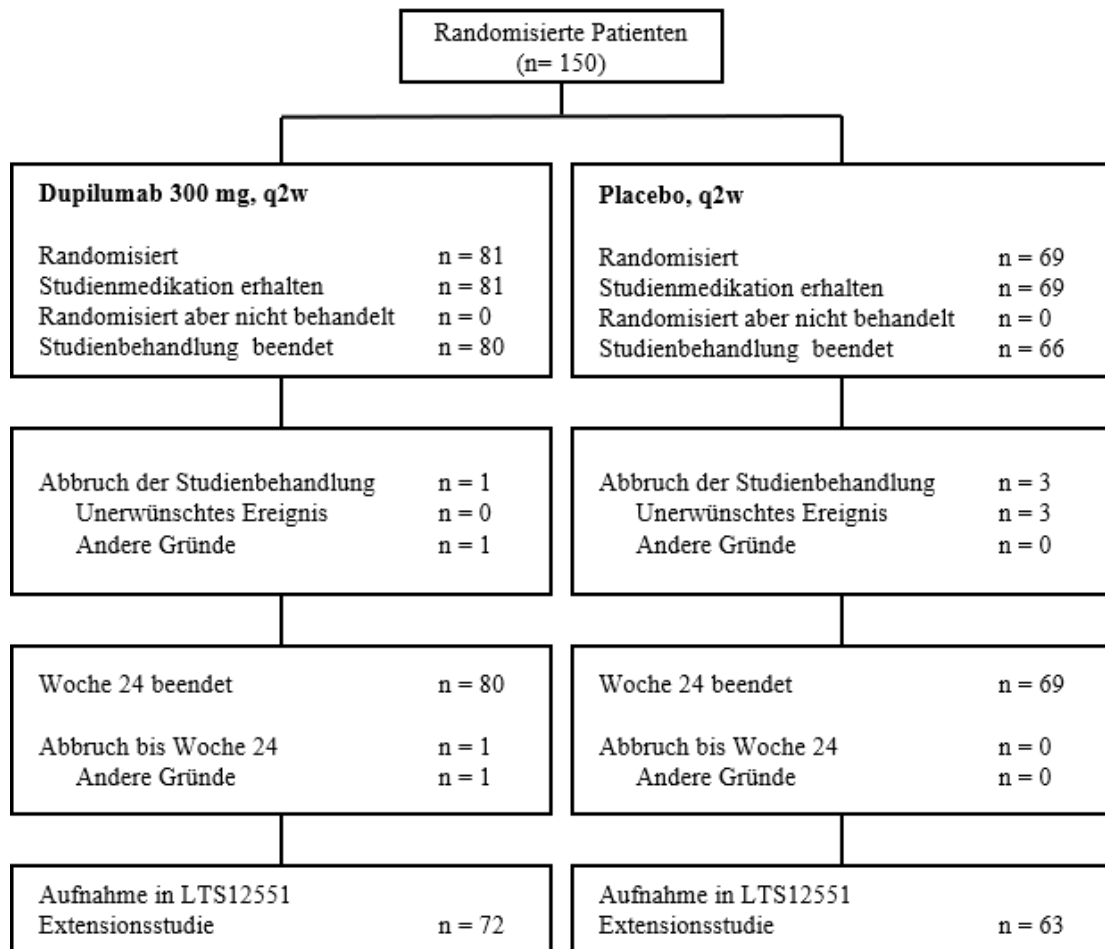


Abbildung 4-102: Flow-Chart für den Patientenfluss der EoShigh-Teilpopulation der Studie VENTURE.

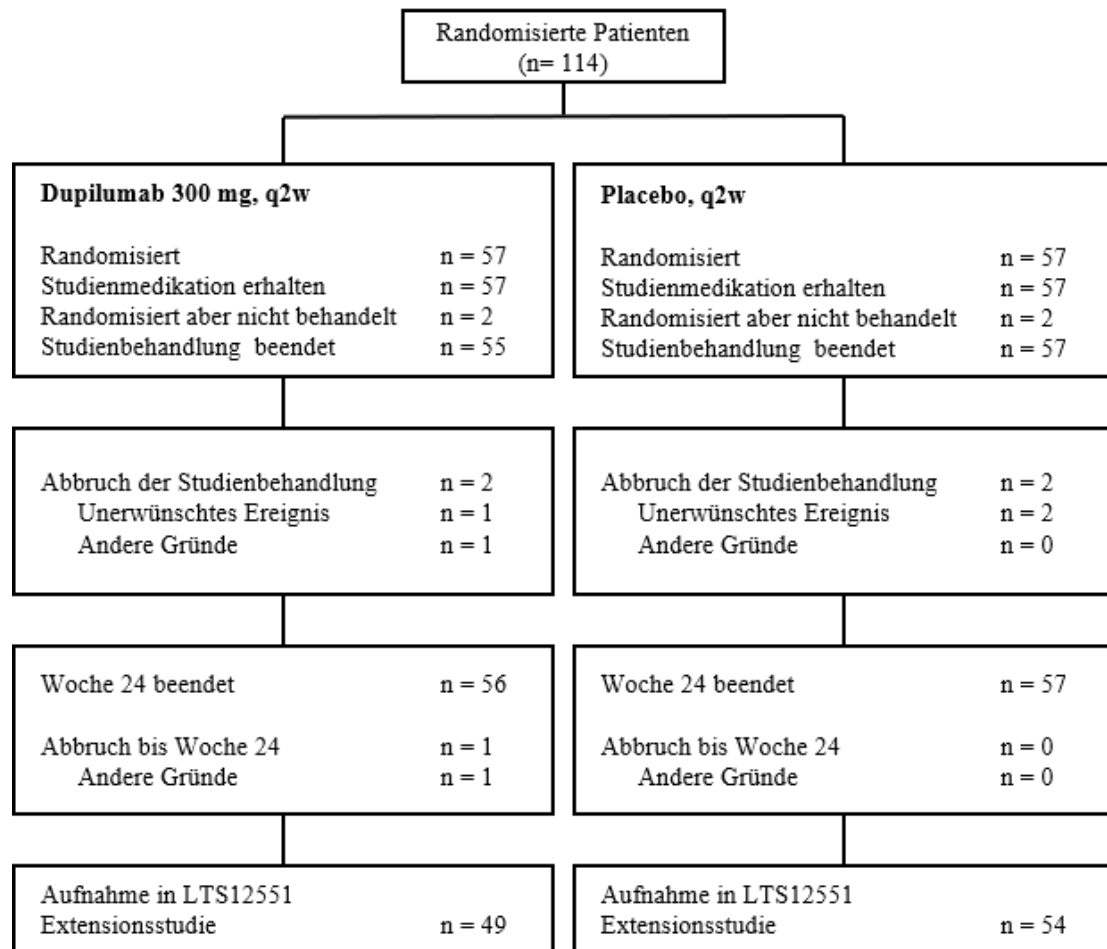


Abbildung 4-103: Flow-Chart für den Patientenfluss der FeNOhigh-Teilpopulation der Studie VENTURE.

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 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-161 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SIROCCO

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer festgelegten Benralizumab-Dosis von 30 mg, die subkutan bei Patienten mit Asthmaexazerbationen und unkontrolliertem Asthma gegeben wird, welche hochdosierte, inhalative Kortikosteroide plus langwirksame β_2 -Agonisten (ICS-LABA), mit oder ohne oralen Kortikosteroiden (OCS) und zusätzlichen Asthma-Controllern, erhalten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) Verblindung: doppelt-verblindet Studienhorizont: 61 Wochen Design: dreiarstig, placebokontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (15. Mai 2014): <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss von Jugendlichen (12-17 Jahren) in die Studie, einschließlich verschiedener Dosisregime für Jugendliche in der EU, der Verwendung von mittel- oder hochdosierten ICS bei Jugendlichen sowie verschiedener Gewichtsanforderungen (z.B. 40 kg als unterste Körpergewichtsgrenze) • Gelöschtes Ausschlusskriterium # 15, welches eine klinisch signifikante Asthmaexazerbation 30 Tage vor der Einverständniserklärung (Abschnitt 5.3.2 Ausschlusskriterium) vorgeschrieben hat • Aktualisiertes Ausschlusskriterium # 18, um attenuierten Lebendimpfstoff bei jugendlichen Patienten in der EU innerhalb einer definierten Zeitspanne zu erlauben (Abschnitt 5.3.2 Ausschlusskriterien, Abschnitt 5.3.3.2 andere medizinische Einschränkungen) • Ausschlusskriterium # 28 wurde ergänzt (Abschnitt 5.3.2 Ausschlusskriterien). • Erfassung des Blutbilds (Eosinophile) wurde zu Stratifizierungszwecken von Visite 3 auf Visite 1 verlegt (Abschnitt 5.1 gesamtes Studiendesign und Flow Chart und Abschnitt 5.7.1.1 allgemeine Prinzipien) • Zusätzliche Untersuchung von Immunglobulinen und T-Zellen, B-Zellen und natürlichen Killerzellen (<i>Natural Killer Cell</i>, TBNK) mittels

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Durchflusszytometrie (Abschnitt 5.1 gesamtes Studiendesign und <i>Flow Chart</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzugefügt: Visite bei vorzeitigem Abbruch des Prüfpräparates. Alle Patienten, welche vorzeitig das Prüfpräparat abgesetzt haben, beenden die Abläufe, welche für die Visite zum Abbruch des Prüfpräparates innerhalb von 4 Wochen+7 Tagen beschrieben wurden (Abschnitt 5.1 gesamtes Studiendesign und <i>Flow Chart</i> und Abschnitt 5.3.4 Abbruch des Prüfpräparates und Austritt aus der Studie) • Alle Wirksamkeitsanalysen werden mittels des ITT-Ansatzes basierend auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS) durchgeführt (Abschnitt 5.7.2.2 <i>Full Analysis Set</i>) • Text hinzugefügt, der die Verantwortlichkeiten des <i>Data Safety Monitoring Board</i> (DSMB) einschließt (Abschnitt 5.75.3 <i>Data Safety Monitoring Board</i>) <p>Amendment 2 (23. April 2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGIC- und PGIC-Bewertungen und Analysen wurden hinzugefügt • Aktualisierter Text der festlegt, wer für die Extensionsstudie geeignet ist und wann die <i>Follow-up</i>-Visite der Patienten, die nicht der Extensionsstudie beitreten, stattfindet (Abschnitt 5.1 gesamtes Studiendesign und <i>Flow Chart</i>) • Hinzugefügter Abschnitt (Abschnitt 5.7.5.2 <i>Independent Adjudication Committee</i> für unerwünschte kardiale Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiac Events</i> (MACE)) und Malignomen) <p>Administrative Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwei administrative Änderungen zum Studienprotokoll am 09. Juni 2014 und 20. August 2014 die Klarstellungen, Konsistenzupdates und Korrektur von typographischen Fehlern einschlossen • Dritte administrative Änderung fand am 26. August 2015 statt, bei dieser wurden Textabschnitte zur Vereinfachung der Logistik im Labor (alle ADA-positiven Proben von jedem möglichen Studienzeitpunkt werden auf neutralisierende Antikörper getestet) aktualisiert
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wichtige Änderungen der Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden im Verlauf der Studie im Rahmen von Amendments umgesetzt und finden sich im Studienbericht im Abschnitt 5.8.1 bzw. Appendix 13.1.1</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständnis-erklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend), zur Studienteilnahme muss entsprechend internationaler Leitlinien und/oder verfügbarer EU Leitlinien eingeholt werden, bevor ein studienbezogenes Verfahren durchgeführt wird (lokale Vorschriften)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>müssen bei der Festlegung der Zustimmungs-/Einverständnis-anforderungen für Kinder und Eltern/Erziehungsberechtigte befolgt werden)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weibliche und männliche Studienteilnehmer zwischen 12 und einschließlich 75 Jahren, zu Visite 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Teilnehmer, die zur ersten Visite 17 Jahre waren, aber danach 18 Jahre alt wurden, wurden zu Studienzwecken als Jugendliche betrachtet • Gebärfähige Frauen (<i>Women of childbearing potential (WOCBP)</i>) (nach der Menarche) müssen hocheffektive Mittel zur Geburtenkontrolle (bestätigt durch den Prüfarzt oder einen Beauftragten) verwenden. Hocheffektive Mittel zur Geburtenkontrolle schließen ein: sexuelle Enthaltung, vasktomierter Sexualpartner, Implanon, weibliche Sterilisation mittels Tubenverschiebung, jedes effektive Intrauterin-pessar/Levonorgestrel Intrauterinpessar, Depo-ProveraTM Injektionen, orale Kontrazeptiva, und Evra-PatchTM oder NuvaringTM. WOCBP (nach Menarche) müssen zustimmen hocheffektive Verhütungsmethoden, wie oben definiert, beginnend vom Studieneinschluss über die gesamte Studiendauer und innerhalb von 16 Wochen nach letzter Dosis des Prüfpräparates zu nutzen und müssen zu Visite 1 negative Serum Schwangerschaftstestergebnisse haben <p>Nicht-gebärfähige Frauen werden als Frauen definiert, welche entweder permanent sterilisiert (Hysterektomie, bilaterale Ovariectomie oder bilaterale Salpingectomie) oder postmenopausal sind. Frauen gelten als postmenopausal sofern sie für 12 Monate vor geplantem Datum der Randomisierung ohne einen alternativen medizinischen Grund amenorrhöisch waren. Folgende altersspezifische Anforderungen wurden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Frauen <50 Jahre wurden als postmenopausal betrachtet, sofern sie nach Einstellung exogener hormoneller Behandlungen und follikelstimulierender Hormonlevel im postmenopausalen Bereich, für 12 Monate oder länger amenorrhöisch waren ○ Frauen ≥50 Jahre werden als post-menopausal betrachtet, wenn sie nach Einstellung exogener hormoneller Behandlungen für 12 Monate oder länger amenorrhöisch waren <ul style="list-style-type: none"> • Alle männlichen Patienten, die sexuell aktiv sind, mussten der Nutzung doppelter kontrazeptiver Barriere-methoden (Kondom mit Spermizid) von der ersten Dosis des Prüfpräparates an bis 16 Wochen nach der letzten Dosis, zustimmen • Gewicht von ≥40 kg • Bekanntes ärztlich-diagnostiziertes Asthma, welches für mindestens 12 Monate vor Visite 1 die Behandlung mit einer mittleren bis hohen Dosis ICS (äquivalent zu einer täglichen Gesamtdosis von >250 µg Fluticason-Trockenpulver) und einem LABA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bedarf. Äqui-valente Dosen zu Fluticason-Trockenpulver finden sich in Appendix E des Studienprotokolls (Appendix 13.1.1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Behandlung mit ICS und LABA für mindestens 3 Monate vor Visite 1 mit oder ohne OCS und zusätzlichen Asthma-Controllern. ICS und LABA können Teil eines Kombinationsproduktes sein oder durch unabhängige Inhalationsgeräte gegeben werden <ul style="list-style-type: none"> ○ Für Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter sollte die ICS-Dosis >500 µg/Tag Fluticasonpropionat Trockenpulver oder ein tägliches Äquivalent sein. Für ICS/LABA Kombinationspräparate sollte die landesspezifisch bestimmte höchste Erhaltungsdosis das ICS Kriterium erfüllen ○ Für Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren sollte die ICS-Dosis ≥500 µg/Tag Fluticasonpropionat Trockenpulver oder ein tägliches Äquivalent sein. Für ICS/LABA Kombinationspräparate sollte die landesspezifisch bestimmte mittelstarke Erhaltungsdosis das ICS Kriterium erfüllen ○ Sofern Teilnehmer mehr als einen Typ von ICS-beinhaltenender Medikation anwenden, sollte jedes in Fluticasonäquivalente umgerechnet und aufsummiert werden, um die tägliche Gesamtdosis für den Studienteilnehmer abzuleiten. Wenn für Patienten ≥18 Jahren die tägliche Summe >500 µg Fluticason-propionatäquivalente Trockenpulverrezeptur war, waren die Patienten geeignet, an der Studie teilzunehmen. Wenn für Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren die tägliche Summe ≥500 µg Fluticasonpropionatäquivalente Trockenpulverrezeptur war, waren die Patienten geeignet, um an der Studie teilzunehmen • Erlaubt waren zusätzlich erhaltende Asthma-Controller-Medikationen, die im jeweiligen Land eine örtliche Zulassung zur Asthmatherapie hatten (z.B. Tiotropium, LTRA, Cromone, Theophyllin und OCS) und mindestens 30 Tage vor Visite 1 angewendet wurden • Vorhersage einer prä-Bronchodilatator (BD) FEV₁ von <80% (<90% für Patienten zwischen 12 bis 17 Jahren) an Visite 2 (Woche -3) • Mindestens 2 dokumentierte Asthmaexazerbationen innerhalb der 12 Monate vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend), die eine Anwendung von systemischen Kortikosteroiden oder vorübergehende Erhöhung der üblichen Erhaltungsdosis von OCS des Patienten (bezieht sich auf Abschnitt 4.1.1 des Studienprotokolls; Appendix 13.1.1) erfordern. Für Patienten, die innerhalb von 30 Tagen ihres fehlgeschlagenen Screenings erneut gescreent werden, sollte die Kalkulation dieses 12 Monatszeitraums

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>basierend auf dem ursprünglichen Datum der Einverständniserklärung erfolgen</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACQ-6 Score $\geq 1,5$ zur Visite 1 (Woche -4) • Dokumentierte post-BD Reversibilität in FEV₁ von $\geq 12\%$ und ≥ 200 mL in FEV₁ innerhalb 12 Monaten vor Visite 1. Sofern keine bekannte Dokumentation verfügbar war, musste die Reversibilität an Visite 2 bewiesen und dokumentiert werden <p>Einschlusskriterien zur Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einzig für WOCBP: hatte einen negativen Urin-Schwangerschaftstest vor der Gabe des Prüfpräparates an Visite 4 • Einhaltung von mindestens einer der folgenden Bedingungen über einen Zeitraum von 7 Tagen vor der Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ >2 Tage mit Tages- oder Nacht-Symptom-Scores ≥ 1 ○ Anwendung von <i>Rescue short-acting</i> β_2-Agonisten (SABA) >2 Tagen ○ ≥ 1 nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma • prä-BD FEV₁ von $<80\%$ vorhergesagt ($<90\%$ vorhergesagt für Patienten von 12 bis 17 Jahren) am Tag der Visite der Randomisierung • Teilnehmer zeigten akzeptable Inhalationsgerät-, <i>Peak Flow Meter</i>- und Spirometrie-Techniken während <i>Run-In</i> (von Visite 2 zu Visite 4) <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 70% <i>Compliance</i> mit gewöhnlichen Asthma-Controllern ICS-LABA während <i>Run-In</i> Phase (von Visite 2 zu Visite 4) basierend auf dem Asthmatagebuch. Patienten, welche eine Asthmaexazerbation während der <i>Run-In</i> Phase erfahren haben, waren vorübergehend unfähig, ihr Tagebuch aufgrund von Krankheit oder Hospitalisierung fertigzustellen. In diesen Fällen wurde die ICS-LABA <i>Compliance</i> für die Zeit nach beendeter systemischer Kortikosteroid-Therapie, berechnet • Minimum 80% <i>Compliance</i> beim Ausfüllen von elektronischer patienten-berichteter Ergebnisse (<i>electronic patient-reported outcome</i> (ePRO)) <ul style="list-style-type: none"> ○ 80%ige <i>Compliance</i> wurde basierend auf dem abgeschlossenen Asthmatagebuch definiert (jeweils 8 morgendliche und abendliche Einträge in den letzten 10 Tagen der <i>Run-In</i> Phase) <p>Einschlusskriterium für optionale pharmakogenetische Forschung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung einer Einverständniserklärung für PGx-Proben und Analysen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere klinisch wichtige pulmonale Erkrankung als Asthma (z.B. aktive Lungeninfektion, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Bronchiektasie,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lungenfibrose, Mukoviszidose, Adi-positas-Hypoventilationssyndrom, Lungenkrebs, Alpha 1 Anti-Trypsin Mangel, und Primäre Ciliäre Dyskinesie) oder jemals mit Lungen- oder systemischer Erkrankung, andere als Asthma, diagnostiziert, die mit erhöhter peripherer Eosinophilzahl (z.B. allergische bronchopulmonare Aspergillose/Mykose, Churg-Strauss Syndrom, Hypereosinophilie-Syndrom) assoziiert ist</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede Erkrankung, einschließlich, aber nicht begrenzt auf kardiovaskuläre, gastrointestinale, hepatische, renale, neurologische, muskuloskeletale, infektiöse, endokrine, metabolische, hämatologische, psychiatrische oder wesentliche physische Beeinträchtigung welche nach Meinung des Prüfarztes nicht stabil war und möglicherweise: <ul style="list-style-type: none"> o die Sicherheit der Patienten innerhalb der Studie beeinträchtigen, o die Ergebnisse der Studie oder deren Interpretationen beeinflussen, o die Fähigkeit des Patienten die gesamte Studiendauer zu absolvieren, erschweren könnte • Bekannte Allergie oder Reaktion auf die Rezeptur des Prüfpräparates • Bekannte Anaphylaxie auf jegliche biologische Therapie • Parasitäre Helmintheninfektion, diagnostiziert innerhalb von 24 Wochen vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (soweit zutreffend), die entweder nicht mit Standardtherapie behandelt wurde oder nicht auf diese angesprochen hat • Akute obere oder untere Atemwegs-infektionen, die Antibiotika oder antivirale Medikamente innerhalb von 30 Tagen vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend), oder während der Screening/Run-In Phase erfordern • Jeglicher klinisch signifikante abnormale Befund bzgl. körperlicher Untersuchungen, Vitalparametern, Hämatologie, klinischer Chemie oder Urinanalyse während der Screening/Run-In Phase, welcher nach Meinung des Prüfarztes den Patienten aufgrund seiner/ihrer Teilnahme in der Studie einem Risiko aussetzt oder die Ergebnisse der Studie oder die Fähigkeit des Patienten, die gesamte Studiendauer zu absolvieren, beeinflussen könnte • Jede klinisch signifikante kardiale Erkrankung oder jede EKG-Abnormität, beobachtet während der <i>Screening/Run-In</i> Phase, welche nach Meinung des Prüfarztes den Patienten einem Risiko aussetzt oder die Studienbewertung beeinträchtigt • Bekannter Alkohol- oder Drogen-missbrauch innerhalb von 12 Monaten vor dem Tag der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis B-Oberflächenantigen- oder Hepatitis C-Virus Antikörper Serologie positive Patienten oder Patienten mit positiver medizinische Vorgeschichte für Hepatitis B oder C. Patienten mit bekannter Hepatitis B-Impfung ohne Hepatitis B-Vorerkrankung, konnten eingeschlossen werden • Bekannte Immunschwächekrankheit, einschließlich positivem HIV-Test • Gegenwärtiger Raucher oder früherer Raucher mit einer Rauchervergangenheit von ≥ 10 Packungsjahren • Krebsvergangenheit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die ein Basalzellkarzinom, lokalisiertes Plattenepithelkarzinom oder Karzinom in situ der Zervix hatten, waren geeignet, vorausgesetzt, dass die Patienten in Remission waren und die kurative Therapie mindestens 12 Monate vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (wenn zutreffend) beendet war ○ Patienten, die andere Malignome hatten, waren geeignet, vorausgesetzt, dass die Patienten in Remission waren und die kurative Therapie mindestens 5 Jahre vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend) beendet war • Anwendung von immunsuppressiver Medikation (einschließlich aber nicht limitiert auf: Methotrexat, Troleandomycin, Cyclosporin, Azathioprin, intramuskuläres langwirksames Kortikosteroid-Depot oder jede anti-entzündliche Therapie) innerhalb von 3 Monaten vor Datum der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend). Chronische Erhaltungstherapie mit Prednison für die Asthmabehandlung war erlaubt. • Behandlung mit Immunglobulin oder Blutprodukten innerhalb von 30 Tagen vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (wenn zutreffend) • Behandlung mit jeglichem vermarkteten (z.B. Omalizumab) oder in der klinischen Prüfung befindlichen Biologikum innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten, je nach dem was länger her war, vor Datum der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend) • Erhalt von attenuierten Lebendimpfstoffen innerhalb von 30 Tagen vor dem Tag der Randomisierung; Ausnahme für jugendliche Teilnehmer in der EU: innerhalb 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten, je nach dem was länger war, vor Datum der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend): <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhalt von inaktiven/abgetöteten Impfstoffen (z.B. inaktiver Influenza) war erlaubt,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vorausgesetzt, diese wurde nicht innerhalb von einer Woche vor/nach einer Gabe des Prüfpräparats gegeben</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhalt eines Prüfpräparates, welches kein Biologikum ist, innerhalb von 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten vor Randomisierung, je nach dem was länger war • Zuvor in einer Benralizumab (MEDI-563) Studie randomisiert • Beginn einer neuen Hyposensibilisierung war innerhalb von 30 Tagen vor Datum der Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend), nicht erlaubt. Hyposensibilisierung beginnend vor diesem Zeitraum oder als routinemäßiger Bestandteil der saisonalen Behandlung der Patienten war erlaubt. Falls die Immuntherapie als Injektion geliefert wurde, sollte eine Unterbrechung von 7 Tagen zwischen Immuntherapie und Verabreichung des Prüfpräparates liegen • Gegenwärtige Anwendung von jedem oralen oder ophthalmischen nicht-selektiven β-adrenergen Antagonisten (z.B. Propranolol) • Geplante chirurgische Eingriffe während der Durchführung der Studie • Gegenwärtig stillende oder laktierende Mütter • Vorherige Randomisierung in der aktuellen Studie • Gleichzeitiger Einschluss in einer anderen klinischen Studie • AstraZeneca Mitarbeiter, die in der Planung und/oder Durchführung der Studie involviert sind • Mitarbeiter der Studienzentren oder jede andere Person, die in der Durchführung der Studie involviert sind oder direkte Familienmitglieder solcher Personen • Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Spiegel $\geq 2,5 \times$ über dem oberen Grenzwert des Normwertes, bestätigt während der <i>Screening</i> Phase. • 5-Lipoxygenase-Inhibitoren (z.B. Zileuton) und Roflumilast waren verboten. <p>Ausschlusskriterium für optionale pharmakogenetische Forschung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige allogene Knochen-markstransplantation • Nicht-Leukozyten-depletierte Vollbluttransfusion innerhalb von 120 Tagen vor Probensammlung für genetische Analysen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung:</p> <p>Multizentrische Studie durchgeführt in 374 Studienzentren in 17 Ländern</p> <p>Insgesamt randomisierten 286 von 374 Studienzentren in 17 Ländern mindestens 1 Teilnehmer (Australien, Brasilien, Bulgarien, Tschechien, Frankreich, Italien, Mexiko, Peru, Polen, Russland, Südafrika, Südkorea,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Spanien, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA, Vietnam)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Erwachsene sowie Jugendliche Studienteilnehmer in der „restlichen Welt“ bzw. außerhalb der EU (Rest-of-World (RoW, nicht EU Staaten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: <ul style="list-style-type: none"> ○ Visite 4-Visite 7: Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen ○ Visite 8-Visite 16: Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen • Arm B: <ul style="list-style-type: none"> ○ Visite 4-Visite 7: Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen ○ Visite 8-Visite 16: Benralizumab 30 mg, s.c. alle 8 Wochen ergänzt durch Placeboinjektion in der dazwischenliegenden Woche 4 • Arm C: <ul style="list-style-type: none"> ○ Visite 4-Visite 7: Passendes Placebo, s.c. alle 4 Wochen ○ Visite 8-Visite 16: Passendes Placebo, s.c. alle 4 Wochen <p>Jugendliche Teilnehmer in EU Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: <ul style="list-style-type: none"> ○ Visite 4-Visite 7: Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen ○ Visite 8-Visite 16: Benralizumab 30 mg, s.c. alle 8 Wochen • Arm B: <ul style="list-style-type: none"> ○ Visite 4-Visite 7: Passendes Placebo, s.c. alle 4 Wochen ○ Visite 8-Visite 16: Passendes Placebo, s.c. alle 8 Wochen
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	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Asthmaexazerbationsrate <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von der Baseline in prä-BD FEV₁ zur Woche 48 • Veränderung von der Baseline im Asthmasymptom-Gesamtscore zur Woche 48 • Anteil Patienten mit ≥ 1 Asthmaexazerbation • Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation • Jährliche Rate von Asthmaexazerbationen, die mit Notaufnahme/dringender Pflegevisite oder Hospitalisierung verbunden waren • Veränderung von der Baseline in der Gesamtanwendung der Notfallmedikation (durchschnittliche Hübe/Tag) • Veränderung von der Baseline in post-BD FEV₁ zur Woche 48

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von der Baseline im Morgen und Abend PEF zur Woche 48 • Veränderung von der Baseline der Asthma-Symptom Tages-/ Nachtwerte zur Woche 48 • Veränderung der Baseline im Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma und benötigter Notfallmedikation • ACQ-6: Veränderung von Baseline und <i>Responder</i>-Status zur Woche 48 • AQLQ(S)+12: Veränderung von Baseline und <i>Responder</i>-Status zur Woche 48 • Ressourcenausnutzung im Gesundheitswesen: Anzahl Tage/Zeiten der Ressourcenausnutzung • WPAI/CIQ: prozentualer Anteil an Beeinträchtigungen für Abwesenheit, Anwesenheit, Verlust der Arbeitsproduktivität und Aktivitätsbeeinträchtigung • EQ-5D-5L: Antworten für jede Dimension und <i>VAS-Scale</i> • CGIC und PGIC: Antwortkategorien und <i>Responder</i>-Status • Pharmakokinetik • ADA <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Laborparameter • Elektrokardiogramm • Körperliche Untersuchung <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blut-Eosinophile • Serum Biomarker <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiententagebuch: Zweimal täglich zu Visite 2 bis Studienende sowie bei Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation • ACQ-6: anhand elektronischem Patiententagebuch zur Woche -4 (Visite 1 - Einschluss) im Studienzentrum, zwischen Woche -3 und Woche ≤1 (Visite 3) erfolgt die Dokumentation auf wöchentlicher Basis (±1 Tag). Nach Randomisierung (Woche 0), erfolgt die Erhebung alle 2 Wochen (±1 Tag) über die gesamte Behandlungsdauer • AQLQ(S)+12: anhand elektronischem Patiententagebuch erstmalig an Visite 4 (Randomisierung). Nach Randomisierung (Woche 0), erfolgt die Erhebung alle 4 Wochen (±1 Tag) über die gesamte Behandlungsdauer • WPAI+CIQ: Erstmalige Erhebung an Visite 4. Danach alle 4 Wochen (±1 Tag) über die gesamte Behandlungsdauer • EQ-5D-5L: Wöchentliche Erhebung (±1 Tag). Beginn der Erhebung am Tag der Randomisierung (Woche 0 - Visite 4) bis Studienende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • CGIC+PGIC: Erhebung an Woche 16, 24, 32 und am Behandlungsende • Ressourcennutzung im Gesundheitswesen: An Visite 1 (Woche -4) mit einjährigem Erinnerungszeitraum • Asthmaexazerbation: Erhebung von Woche 0 (Visite 4 - Beginn der Behandlung) bis Ende der Behandlung, bei Abbruch der Studienmedikation und außerplanmäßig • Prä-BD Spirometrie: Zur Woche 0, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 48 (Ende der Behandlung) sowie bei Abbruch der Studienmedikation und außerplanmäßig • Post-BD Spirometrie: Woche 0, 10 48 (Ende der Behandlung) sowie bei Abbruch der Studienmedikation • UE: Erhebung während der <i>on-treatment</i> Phase <p>Alle Erhebungszeitpunkte gemäß Studienplan (vgl. Studienbericht)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b. Ansonsten keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bzgl. des primären Endpunktes <i>jährliche Asthmaexazerbationsrate</i> betrug die geplante Aufnahme von Teilnehmern insgesamt ca. 756 Erwachsene und Jugendliche sowie ca. 252 Erwachsene und Jugendliche mit Eosinophilen Blutwerten von $\geq 300/\mu\text{L}$ zur Baseline. Diese Gruppengröße war notwendig, um 90% Power zwecks Detektion einer 40%igen Reduktion in beiden Benralizumab-Dosisregimen vs. Placebo zu erreichen. Zur Berechnung wurde ein zweiseitiges, 4%iges Alpha-Testlevel und eine jährliche Placeborate von 0,88 Ereignis-sen/Teilnehmern herangezogen. Die Stichprobengröße basiert auf Simulationen und einer negativen Binominalverteilung.</p> <p>Die Studie basiert zudem auf einem 2:1 Verhältnis: Teilnehmer mit einer Eosinophilenzahl im Blut von $\geq 300/\mu\text{L}$ und $< 300/\mu\text{L}$. Daher Einschluss von 126 Patienten/Arm (insgesamt ca. 378 Teil-nehmer) mit Baseline eosinophilen Blut-werten $< 300/\mu\text{L}$. Das Stratum $< 300/\mu\text{L}$ wurde für Erwachsene geschlossen, wenn insgesamt etwa 378 erwachsene- und jugendliche Patienten im Stratum randomisiert wurden. Insgesamt wurden 1134 erwachsene- und jugendliche Teilnehmer hinsichtlich Randomisierung erwartet. Ungefähr 150 von diesen 1134 Patienten wurden in der ECG Sub-Studie eingeschlossen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Kalkulation des zweiseitigen, 4%igen Alpha-Testlevels und der jährlichen Placeborate von 0,88 Ereignissen/Teilnehmern basiert auf publizierten Daten und Phase-II MI-CP220 Zwischenstudien-daten. Zur besseren Abschätzung der Gesamtrate an Exazerbationen sowie Gestaltparametern wurde eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		verblindete Neu-Einschätzung der Stichprobengröße vorgenommen. Für die Neu-Einschätzung der Stichprobengröße wurde die verblindete Schätzung der Gesamtexazerbationsrate sowie der negativen Binomialverteilung der gepoolten Daten aller Gruppen (Placebo und Benralizumab (für Patienten mit Blutwerten Eosinophilen $\geq 300/\mu\text{L}$)) genutzt. Die gepoolten Studienzusammenfassungen beinhalten keine Information die evtl. die Behandlungszuordnung wiedergeben könnten (z.B. post-Randomisierungs Bluteosinophilen Levels). Der Review wurde durchgeführt, bevor der letzte Patient mit Werten von $\geq 300/\mu\text{L}$ randomisiert war. Die Exazerbationsrate und die negative Binomialverteilung wurden mittels des Ansatzes maximaler Wahrscheinlichkeit, wie durch Friede und Schmidli 2010 vorgeschlagen, geschätzt. Dieser Review resultiert nicht in einem Anstieg der Stichprobengröße. Da der Review verblindet durchgeführt wurde, wurde eine Adjustierung des Typ I Fehlers benötigt. Der verblindete Datenreview wurde von AZ-internem Personal oder seinen Beauftragten durchgeführt und die vollständigen detaillierten Angaben des Reviews in dem verblindeten Daten-Review-Plan spezifiziert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung der Randomisierung mittels: <ul style="list-style-type: none"> • Alter (Erwachsene oder Jugendliche) • Land (bei Erwachsenen)/Region (innerhalb der EU/außerhalb der EU bei Jugendlichen) • Peripheres Blutbild Eosinophile ($\geq 300/\mu\text{L}$ oder $<300/\mu\text{L}$) Randomisierungscode wurden strikt sequentiell in jedem Stratum zugewiesen.
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	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS.
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?	Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Randomisierungscode wurden strikt sequentiell in jedem Stratum zugewiesen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention /	a) Verblindet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	b) Verblindet c) Verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitlich-basierter Ansatz (jährliche Exazerbationsrate = $365,25 \times$ Gesamtzahl von Exazerbationen/Gesamtdauer des <i>Follow-up</i> innerhalb der Behandlungsgruppe (Tage)) • Modell bezog folgende Kovariaten ein: Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, Aufrechterhaltung OCS (ja/nein). Als <i>Offset-Variable</i> wurde die dazugehörige <i>Follow-up Zeit</i> genutzt • Einbezug 95%-KI, zweiseitiger p-Wert <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> Test zur Analyse des Anteils von Patienten mit ≥ 1 Exazerbation inkl. der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr und OCS-Behandlung • <i>Cox-Proportional-Hazard-Modell</i> für <i>Time-to-Event</i>-Analysen (Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation) inkl. der Kovariationen: Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr und OCS-Behandlung • MMRM-Analyse zur Auswertung der Veränderungen zur Baseline bzgl: <ul style="list-style-type: none"> ○ prä-BD FEV1 ○ Gesamtscore der Asthmasymptome, sowie Tagesscore und Nachtscore ○ Einsatz von Notfallmedikation ○ morgendlichen und abendlichen PEF ○ Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma, die eine Behandlung mit Notfallmedikation erfordern ○ ACQ-6 ○ AQLQ(S)+12 • <i>Responder</i>-Variablen für ACQ-6 und AQLQ(S)+12 wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr und OCS-Behandlung • Veränderung zur Baseline der EQ-5D VAS wird deskriptiv und zusammenfassend dargestellt. Zudem werden <i>shift tables</i> für den EQ-5D-5L für jede Dimension erstellt • Auswertungen zum WPAI+CIQ erfolgen deskriptiv • Prozentuale Angabe sowie Angaben zur Teilnehmerzahl werden pro Behandlungsgruppe für:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Baseline Eosinophilenzahlen im Blut von $\geq 300/\mu\text{L}$ and $< 300/\mu\text{L}$ ○ CGIC/PGIC dargestellt <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung der Bluteosinophilenzahl zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels MMRM-Analyse ermittelt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen: Bei Teilnehmern mit Eosinophilen Blutzahlen von $\geq 300/\mu\text{L}$ zur Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OCS-Anwendung zur Baseline (ja/nein) • Geschlecht • Alter (< 18, ≥ 18-65 und ≥ 65 Jahren) • Region (Asien, Zentral- und Ost-Europa, West-Europa und Türkei, Nord-Amerika, RoW) • BMI (≤ 35, > 35 kg/m²) • Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr (2, 3, ≥ 4 Exazerbationen) • Ethnie • Nasenpolypen (ja/nein) • Immunglobulin E (IgE) (≤ 30 KU/L, > 30-≤ 700 KU/L, > 700 KU/L) • atopischer Status (ja/nein) • vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja/nein) <p>Zusätzlich durchgeführte Subgruppen-analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline Eosinophile Blutzahlkategorien ($< 150/\mu\text{L}$, 150-$299/\mu\text{L}$, 300-$449/\mu\text{L}$, $\geq 450/\mu\text{L}$) • Baseline Eosinophilen Blutzahl-kategorien des zentralen Referenzlabores ($< 150/\mu\text{L}$, 150-$299/\mu\text{L}$, 300-$449/\mu\text{L}$, $\geq 450/\mu\text{L}$). Die Ergebnisse aus dem Referenzlabor zur Visite die zur Randomisierung der Teilnehmer genutzt werden (z.B. Visite 1 für Teilnehmer randomisiert nach Studienprotokoll-Amendment 1 oder Visite 3 für Teilnehmer randomisiert vor Studien-protokoll-Amendment 1), wurden verwendet <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Missing at Random</i> (MAR) • <i>Partial Dropout Reason-based Multiple Imputation</i> (Partial-DRMI) • <i>Dropout Reason-based Multiple Imputation</i> (DRMI) <p>Unterstützende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die jährliche Exazerbationsrate wird auf Basis derjenigen Exazerbationen dargestellt, die mit einem Besuch in der Notaufnahme oder Hospitalisierung, nur mit einem Besuch in der Notaufnahme bzw. nur mit einer Hospitalisierung, verbunden sind. Sie wurde mittels derselben Methode wie für primäre Analysen analysiert (für Patienten mit Eosinophilenzahlen im Blut zur Baseline ≥ 300 μL)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 wurden	a) Gesamt: n=1205 A: n=400 (Q4W) B: n=398 (Q8W) C: n=407 (Placebo) b) Gesamt: n=1204 A: n=399 (Q4W) B: n=398 (Q8W) C: n=407 (Placebo) c) Gesamt: n=1204 A: n=399 (Q4W) B: n=398 (Q8W) C: n=407 (Placebo)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Behandlung abgebrochen: n=135 (11,2%): Verteilung der Teilnehmer war zwischen den Gruppen gleich. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Behandlung waren insgesamt: • Teilnehmerentscheidung: 4,6% • Andere: 2,2% • UE: 1,8% 116 von 135 Teilnehmern, die die Behandlung abgebrochen haben, brachen auch die Studie ab. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass die Teilnehmeranzahl derer, die die Behandlung aufgrund von UE im Benralizumab Q8W Arm (9 Teilnehmer, siehe Tabelle 8, Studienbericht) abgebrochen haben, sich von der Teilnehmeranzahl die aufgrund von UE in den Nebenwirkungen (10 Teilnehmer, siehe Tabelle 48, Studienbericht) abgebrochen haben, unterscheidet. Hauptgrund für den Abbruch des einzelnen Patienten war eine Teilnehmerentscheidung, die jedoch als UE auf der finalen <i>Electronic Case Report Form</i> (eCRF) Seite eingetragen wurde. In der Placebogruppe brachen 5 Patienten die Behandlung wegen UE ab (Tabelle 8), während in der Sicherheitstabelle 48 3 Patienten gelistet waren, die die Behandlung aufgrund von UE abbrachen. Diese 2 zusätzlichen Teilnehmer starben während der Studie und wurden als Abbruch aufgrund von UE falsch auf der <i>eCRF</i> Seite erfasst (siehe Abschnitt 8.3.1). Studie abgebrochen: n=126 (10,5%) Der Anteil der Teilnehmer, die die Studie abgebrochen haben, war zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Hauptgründe für den Abbruch der Studie waren insgesamt: • Teilnehmerentscheidung: 4,3% • <i>Lost to Follow-up</i> : 1,2% • Andere: 2,7%

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 19. September 2013 Letzte Visite des letzten Teilnehmers: 05. April 2016 Studienende: Die Studie ist beendet, der Abschluss erfolgte gemäß Prüfplan Datenbankschluss: 11. Mai 2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Abschluss der Studie nach Prüfplan

a: nach CONSORT 2010.

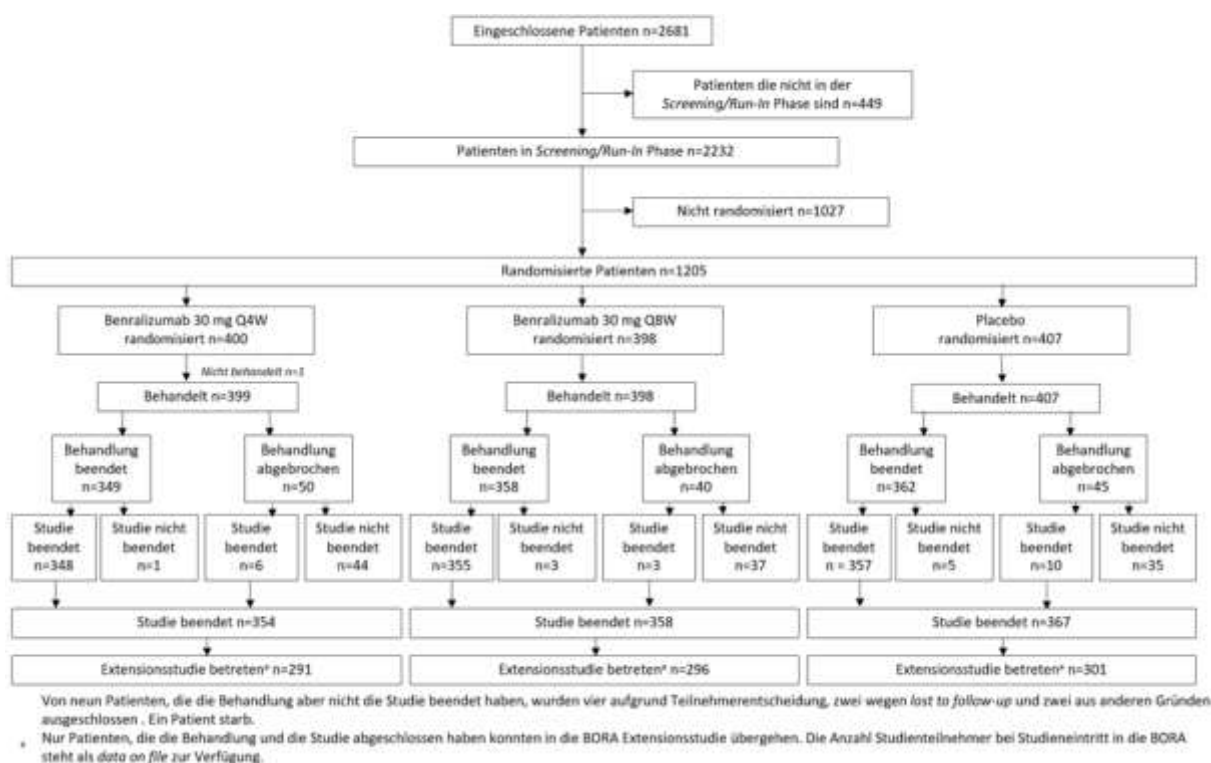


Abbildung 4-104: : Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie SIROCCO.

Tabelle 4-162 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CALIMA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer festgelegten Benralizumab-Dosis von 30 mg, die subkutan bei Patienten mit Asthmaexazerbationen und unkontrolliertem Asthma gegeben wird, welche inhalative Kortikosteroide plus langwirksame β_2 -Agonisten (ICS-LABA) mit oder ohne orale Kortikosteroide (OCS) und zusätzliche Asthma-Controller erhalten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer)</p> <p>Verblindung: doppelt-verblindet</p> <p>Studienhorizont: 64 Wochen</p> <p>Design: dreiarstig, placebokontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (13. Mai 2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss von Jugendlichen (12-17 Jahren) und um Patienten mit mittlerer ICS Dosis in der Studie, einschließlich verschiedener Dosisregime für Jugendliche in der EU sowie verschiedener Gewichtsanforderungen (z.B. 40 kg als unterste Körpergewichtsgrenze) zu berücksichtigen • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums # 18, um attenuierten Lebendimpfstoff bei jugendlichen Patienten in der EU innerhalb einer definierten Zeitspanne zu erlauben (Abschnitt 5.3.2 Ausschlusskriterien, Abschnitt 5.3.3.2 andere medizinische Einschränkungen) • Ausschlusskriterium # 29 wurde ergänzt (Abschnitt 5.3.2 Ausschlusskriterien) • Erfassung des Blutbilds (Eosinophile) wurde zu Stratifizierungszwecken von Visite 3 auf Visite 1 verlegt (Abschnitt 5.1 gesamtes Studiendesign und <i>Flow Chart</i> und Abschnitt 5.7.1.1 allgemeine Prinzipien) • Zusätzliche Untersuchung von Immunglobulinen und T-Zellen, B-Zellen und natürlichen Killerzellen (<i>Natural Killer Cell</i>, TBNK) mittels Durchflusszytometrie (Abschnitt 5.1 gesamtes Studiendesign und <i>Flow Chart</i>) • Hinzugefügt: Visite bei vorzeitigem Abbruch des Prüfpräparates. Alle Patienten, die vorzeitig das Prüfpräparat abgesetzt haben, beenden die Abläufe, welche für die Visite zum Abbruch des Prüfpräparates innerhalb von 4 Wochen+7 Tagen beschrieben wurden (Abschnitt 5.1 gesamtes Studiendesign und <i>Flow Chart</i> und Abschnitt 5.3.4 Abbruch des Prüfpräparates und Austritt aus der Studie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alle Wirksamkeitsanalysen werden mittels des ITT-Ansatzes basierend auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS) durchgeführt (Abschnitt 5.7.2.2 Full Analysis Set) • Text hinzugefügt, der die Verantwortlichkeiten des <i>Data Safety Monitoring Board</i> (DSMB) einschließt (Abschnitt 5.7.5.3 <i>Data Safety Monitoring Board</i>). <p>Amendment 2 (16. März 2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGIC- und PGIC-Bewertungen und Analysen wurden hinzugefügt • Aktualisierter Text der festlegt, wer für die Extensionsstudie geeignet ist und wann die <i>Follow-up</i>-Visite der Patienten, die nicht der Extensionsstudie beitreten, stattfindet (Abschnitt 5.1 gesamtes Studiendesign und <i>Flow Chart</i>) • Hinzugefügter Abschnitt (Abschnitt 5.7.5.2 <i>Independent Adjudication Committee</i> für unerwünschte kardiale Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiac Events</i> (MACE)) und Malignomen). <p>Administrative Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drei administrative Änderungen zum Studienprotokoll am 22. Mai 2014, 04. Juni 2014 und 11. August 2014 die Klarstellungen, Konsistenzupdates und Korrektur von typographischen Fehlern einschlossen • Vierte administrative Änderung fand am 26. August 2015 statt, bei der Textabschnitte zur Vereinfachung der Logistik im Labor (alle ADA-positiven Proben von jedem möglichen Studienzeitpunkt werden auf neutralisierende Antikörper getestet) aktualisiert wurden
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wichtige Änderungen der Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden im Verlauf der Studie im Rahmen von Amendments umgesetzt und finden sich im Studienbericht im Abschnitt 5.8.1 bzw. Appendix 13.1.1</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständnis-erklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend), zur Studienteilnahme muss entsprechend internationaler Leitlinien und/oder verfügbarer EU Leitlinien eingeholt werden bevor irgendein studienbezogenes Verfahren durchgeführt wird (lokale Vorschriften müssen bei der Festlegung der Zustimmung-/Einverständnis-anforderungen für Kinder und Eltern/Erziehungsberechtigte befolgt werden) • Weibliche und männliche Studienteilnehmer zwischen 12 und einschließlich 75 Jahren, zu Visite 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Teilnehmer, die zur ersten Visite 17 Jahre waren, aber danach 18 Jahre alt wurden, wurden zu Studienzwecken als Jugendliche betrachtet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gebärfähige Frauen (<i>Women of childbearing potential (WOCBP)</i>) (nach der Menarche) müssen hocheffektive Mittel zur Geburtenkontrolle (bestätigt durch den Prüfarzt) verwenden. Hocheffektive Mittel zur Geburtenkontrolle schließen ein: sexuelle Enthaltung, vasktomierter Sexual-partner, Implanon, weibliche Sterilisation mittels Tubenverschiebung, jedes effektive Intrauterin-pessar/Levonorgestrel Intrauterinpessar, Depo-Provera™ Injektionen, orale Kontrazeptiva, und Evra-Patch™ oder Nuvaring™. WOCBP müssen zustimmen hocheffektive Verhütungsmethoden, wie oben definiert, beginnend vom Studieneinschluss über die gesamte Studiendauer und innerhalb von 16 Wochen nach letzter Dosis des Prüfpräparates zu nutzen und müssen zu Visite 1 negative Serum Schwanger-schaftstestergebnisse haben</p> <p>Nicht-gebärfähige Frauen werden als Frauen definiert, welche entweder permanent sterilisiert (Hysterectomie, bilaterale Ovarektomie oder bilaterale Salpingectomie) oder postmenopausal sind. Frauen gelten als postmenopausal sofern sie für 12 Monate vor geplantem Datum der Randomisierung ohne einen alternativen medizinischen Grund amenorrhöisch waren. Folgende altersspezifische Anforderungen wurden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Frauen <50 Jahre wurden als postmenopausal betrachtet, sofern sie nach Einstellung exogener hormoneller Behandlungen und follikelstimulierender Hormonlevel im postmenopausalen Bereich für 12 Monate oder länger amenorrhöisch waren ○ Frauen ≥50 Jahre werden als post-menopausal betrachtet, wenn sie nach Einstellung exogener hormo-neller Behandlungen für 12 Monate oder länger amenorrhöisch waren <ul style="list-style-type: none"> • Alle männlichen Patienten, die sexuell aktiv sind, mussten der Nutzung doppelter kontrazeptiver Barriere-methoden (Kondom mit Spermizid) von der ersten Dosis des Prüfpräparates an bis 16 Wochen nach der letzten Dosis, zustimmen • Gewicht von ≥40 kg • Bekanntes ärztlich-diagnostiziertes Asthma, welches für mindestens 12 Monate vor Visite 1 die Behandlung mit mittlerer bis hoher Dosis ICS (äquivalent zu einer täglichen Gesamtdosis von >250 µg Fluticason-Trockenpulver) und einem LABA bedarf. Äquivalente Dosen zu Fluticason-Trockenpulver finden sich in Appendix E des Studienprotokolls (Appendix 13.1.1) • Dokumentierte Behandlung mit ICS und LABA für mindestens 3 Monate vor Visite 1 mit oder ohne OCS und zusätzlichen Asthma-Controllern. ICS und LABA können Teil eines Kombi-nationsprodukts sein oder durch unab-hängige Inhalationsgeräte gegeben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>werden. ICS Dosis sollte ≥ 500 μg Fluticasonpropionat Trockenpulver-rezeptur/Tag bzw. einem Äquivalent entsprechen. Für ICS/LABA Kombinationspräparate sollte die landesspezifisch bestimmte mittelstarke Erhaltungsdosis das ICS Kriterium erfüllen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sofern Teilnehmer mehr als einen Typ von ICS-beinhaltender Medikation anwenden, sollte jedes in Fluticasonäquivalente umgerechnet und aufsummiert werden, um die tägliche Gesamtdosis für den Studienteilnehmer abzuleiten • Erlaubt waren zusätzlich erhaltende Asthma-Controller-Medikationen, die im jeweiligen Land eine örtliche Zulassung zur Asthmatherapie hatten (z.B. Tiotropium, LTRA, Cromone, Theophyllin und OCS) und mindestens 30 Tage vor Visite 1 angewendet wurden • Vorhersage einer prä-Bronchodilatator (BD) FEV₁ von $< 80\%$ ($< 90\%$ für Patienten zwischen 12 bis 17 Jahren) an Visite 2 (Woche -3). • Mindestens 2 dokumentierte Asthmaexazerbationen innerhalb der 12 Monate vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend), die eine Anwendung von systemischen Kortikosteroiden oder vorübergehende Erhöhung der üblichen Erhaltungsdosis von OCS des Patienten (bezieht sich auf Abschnitt 4.1.1 des Studienprotokolls; Appendix 13.1.1) erfordern. Bei Patienten, die innerhalb von 30 Tagen ihres fehlgeschlagenen Screenings erneut gescreent werden, sollte die Kalkulation dieses 12 Monatszeitraums basierend auf dem ursprünglichen Datum der Einverständniserklärung erfolgen • ACQ-6 Score $\geq 1,5$ zur Visite 1 (Woche -4) • Dokumentierte post-BD Reversibilität in FEV₁ von $\geq 12\%$ und ≥ 200 mL in FEV₁ innerhalb 12 Monaten vor Visite 1. Sofern keine bekannte Dokumentation verfügbar war, musste die Reversibilität an Visite 2 bewiesen und dokumentiert werden <p>Einschlusskriterien zur Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einzig für WOCBP: hatte einen negativen Urin-Schwangerschaftstest vor der Gabe des Prüfpräparates an Visite 4 • Einhaltung von mindestens einer der folgenden Bedingungen über einen Zeitraum von 7 Tagen vor der Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ > 2 Tage mit Tages- oder Nachtsymptom-Scores ≥ 1 ○ Anwendung von <i>Rescue short-acting</i> β_2-Agonisten (SABA) > 2 Tagen ○ ≥ 1 nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma • prä-BD FEV₁ von $< 80\%$ vorhergesagt ($< 90\%$ vorhergesagt für Patienten von 12 bis 17 Jahren) am Tag der Visite der Randomisierung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmer zeigten akzeptable Inhalationsgerät-, <i>Peak Flow Meter</i>- und Spirometrie-Techniken während <i>Run-In</i> (von Visite 2 zu Visite 4) Mindestens 70% Compliance mit gewöhnlichen Asthma-Controllern ICS-LABA während <i>Run-In</i> Phase (von Visite 2 zu Visite 4) basierend auf dem Asthmatagebuch. Patienten, welche eine Asthmaexazerbation während der <i>Run-In</i> Phase erfahren haben, waren vorübergehend unfähig ihr Tagebuch aufgrund von Krankheit oder Hospitalisierung fertigzustellen. In diesen Fällen wurde die ICS-LABA Compliance für die Zeit nach beendeter systemischer Kortikosteroid-Therapie, berechnet • Minimum 80% Compliance beim Ausfüllen von elektronischer patienten-berichteter Ergebnisse (electronic patient-reported outcome (ePRO)) <ul style="list-style-type: none"> o 80%ige Compliance wurde basierend auf dem abgeschlossenen Asthmatagebuch definiert (jeweils 8 morgendliche und abendliche Einträge in den letzten 10 Tagen der <i>Run-In</i> Phase) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere klinisch wichtige pulmonale Erkrankung als Asthma (z.B. aktive Lungeninfektion, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Bronchiektasie, Lungenfibrose, Mukoviszidose, <i>Adi-positas-Hypoventilationssyndrom</i>, Lungenkrebs, Alpha 1 Anti-Trypsin Mangel, und Primäre Ciliäre Dyskinesie) oder jemals mit Lungen- oder systemischer Erkrankung, andere als Asthma, diagnostiziert, die mit erhöhter peripherer Eosinophilzahl (z.B. allergische bronchopulmonare Aspergillose/Mykose, Churg-Strauss Syndrom, Hypereosinophilie-Syndrom) assoziiert ist • Jede Erkrankung, einschließlich, aber nicht begrenzt auf kardiovaskuläre, gastrointestinale, hepatische, renale, neurologische, muskuloskeletale, infektiöse, endokrine, metabolische, hämatologische, psychiatrische oder wesentliche physische Beeinträchtigung welche nach Meinung des Prüfarztes nicht stabil war und möglicherweise: <ul style="list-style-type: none"> o die Sicherheit der Patienten innerhalb der Studie beeinträchtigen, o die Ergebnisse der Studie oder deren Interpretationen beeinflussen, o die Fähigkeit des Patienten die gesamte Studiendauer zu absolvieren erschweren könnten • Bekannte Allergie oder Reaktion auf die Rezeptur des Prüfpräparates • Bekannte Anaphylaxie auf jegliche biologische Therapie • Parasitäre Helmintheninfektion, diagnostiziert innerhalb von 24 Wochen vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (soweit zutreffend), die entweder nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit Standardtherapie behandelt wurde oder nicht auf diese angesprochen hat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute obere oder untere Atemwegs-infektionen die Antibiotika oder antivirale Medikamente innerhalb von 30 Tagen vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend) oder während der Screening/Run-In Phase erfordern • Jeglicher klinisch signifikante abnormale Befund bzgl. körperlicher Untersuchungen, Vitalparametern, Hämatologie, klinischer Chemie oder Urinanalyse während der Screening/Run-In Phase, welcher nach Meinung des Prüfarztes den Patienten aufgrund seiner/ihrer Teilnahme an der Studie einem Risiko aussetzt oder die Ergebnisse der Studie oder die Fähigkeit des Patienten, die gesamte Studiendauer zu absolvieren, beeinflussen könnte • Jede klinisch signifikante kardiale Erkrankung oder jede EKG-Abnormität beobachtet während der Screening/Run-In Phase, welche nach Meinung des Prüfarztes den Patienten einem Risiko aussetzt oder die Studienbewertung beeinträchtigt • Bekannter Alkohol- oder Drogen-missbrauch innerhalb von 12 Monaten vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend) • Hepatitis B-Oberflächenantigen- oder Hepatitis C-Virus Antikörper Serologie positive Patienten oder Patienten mit positiver medizinische Vorgeschichte für Hepatitis B oder C. Patienten mit bekannter Hepatitis B-Impfung ohne Hepatitis B-Vorerkrankung, konnten eingeschlossen werden • Bekannte Immunschwächekrankheit einschließlich positivem HIV-Test • Gegenwärtiger Raucher oder früherer Raucher mit einer Rauchervergangenheit von ≥ 10 Packungsjahren • Krebsvergangenheit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die ein Basalzellkarzinom, lokalisiertes Plattenepithelkarzinom oder Karzinom in situ der Zervix hatten, waren geeignet, vorausgesetzt, dass die Patienten in Remission waren und die kurative Therapie mindestens 12 Monate vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend), beendet war ○ Patienten, die andere Malignome hatten, waren geeignet, vorausgesetzt, dass die Patienten in Remission waren und die kurative Therapie mindestens 5 Jahre vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend), beendet war • Anwendung von immunsuppressiver Medikation (einschließlich, aber nicht limitiert auf: Methotrexat, Troleandomycin, Cyclosporin, Azathioprin, intramuskuläres langwirksames Kortikosteroid-Depot oder jede experimentelle anti-entzündliche Therapie)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>innerhalb von 3 Monaten vor Datum der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend). Chronische Erhaltungstherapie mit Prednison für die Asthmabehandlung war erlaubt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikante Asthma-exazerbation nach Meinung des Prüfarztes, einschließlich derjenigen, die die Anwendung von OCS oder einen Anstieg in der aufrechterhaltenden Dosis von OCS 14 Tage vor dem Datum der Einverständniserklärung und Zustimmung (wenn zutreffend) benötigen • Behandlung mit Immunglobulin oder Blutprodukten innerhalb von 30 Tagen vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (wenn zutreffend) • Behandlung mit jeglichem vermarkteten (z.B. Omalizumab) oder in der klinischen Prüfung befindlichen Biologikums innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten, je nach dem was länger her war, vor Datum der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend) • Erhalt von attenuierten Lebend-impfstoffen innerhalb von 30 Tagen vor dem Tag der Randomisierung; Ausnahme für jugendliche Teilnehmer in der EU: Erhalt von Lebendimpfstoffen innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten, je nach dem was länger war, vor Datum der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend) war nicht erlaubt <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhalt von inaktiven/abgetöteten Impfstoffen (z.B. inaktiver Influenza) war erlaubt, vorausgesetzt, diese wurde nicht innerhalb von einer Woche vor/nach einer Gabe des Prüfpräparats gegeben • Erhalt eines Prüfpräparates, welches kein Biologikum ist, innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor Randomisierung, je nach dem was länger war • Zuvor in einer Benralizumab (MEDI-563) Studie randomisiert • Beginn einer neuen Hyposensibilisierung war innerhalb von 30 Tagen vor Datum der Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend), nicht erlaubt. Eine Hyposensibilisierung, beginnend vor diesem Zeitraum, kann fortgesetzt werden, sofern eine Unterbrechung von 7 Tagen zwischen Immuntherapie und Verabreichung des Prüfpräparates lag • Gegenwärtige Anwendung von jedem oralen oder ophthalmischen nicht-selektiven β-adrenergen Antagonisten (z.B. Propranolol) • Geplante chirurgische Eingriffe während der Durchführung der Studie • Gegenwärtig stillende oder laktierende Mütter • Vorherige Randomisierung in der aktuellen Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitiger Einschluss in einer anderen klinischen Studie • AstraZeneca Mitarbeiter, die in der Planung und/oder Durchführung der Studie involviert sind • Mitarbeiter der Studienzentren oder andere Personen, die in die Durchführung der Studie involviert sind oder direkte Familienmitglieder solcher Personen • Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Spiegel $\geq 2,5 \times$ über dem oberen Grenzwert des Normwertes, bestätigt während der <i>Screening</i> Phase • 5-Lipoxygenase-Inhibitoren (z.B. Zileuton) und Roflumilast waren verboten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung: Multizentrische Studie durchgeführt in 303 Studienzentren in 11 Ländern.</p> <p>Insgesamt randomisierten 242 der 303 Studienzentren in 11 Ländern mindestens 1 Teilnehmer (Argentinien, Kanada, Chile, Deutschland, Japan, Philippinen, Polen, Rumänien, Schweden, Ukraine, USA).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Erwachsene sowie Jugendliche Studienteilnehmer in der „restlichen Welt“ bzw. außerhalb der EU (Rest-of-World (RoW, nicht EU Staaten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: <ul style="list-style-type: none"> ○ Visite 4-Visite 7: Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen ○ Visite 8-Visite 18: Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen • Arm B: <ul style="list-style-type: none"> ○ Visite 4-Visite 7: Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen ○ Visite 8-Visite 18: Benralizumab 30 mg, s.c. alle 8 Wochen ergänzt durch Placeboinjektion in der dazwischenliegenden Woche 4 • Arm C: <ul style="list-style-type: none"> ○ Visite 4-Visite 7: Passendes Placebo, s.c. alle 4 Wochen ○ Visite 8-Visite 18: Passendes Placebo, s.c. alle 4 Wochen <p>Jugendliche Teilnehmer in EU Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: <ul style="list-style-type: none"> ○ Visite 4-Visite 7: Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen ○ Visite 8-Visite 18: Benralizumab 30 mg, s.c. alle 8 Wochen • Arm B: <ul style="list-style-type: none"> ○ Visite 4-Visite 7: Passendes Placebo, s.c. alle 4 Wochen ○ Visite 8-Visite 18: Passendes Placebo, s.c. alle 8 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Asthmaexazerbationsrate <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von der Baseline in prä-BD FEV₁ zur Woche 56 • Veränderung von der Baseline im Asthmasymptom-Gesamtscore zur Woche 56 • Anteil Patienten mit ≥ 1 Asthma-exazerbation • Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation • Jährliche Rate von Asthmaexazerbationen die mit Notaufnahme/dringender Pflegevisite oder Hospitalisierung verbunden waren • Veränderung von der Baseline in der Gesamtanwendung der Notfallmedikation (durchschnittliche Hübe/Tag) • Veränderung von der Baseline in post-BD FEV₁ zur Woche 56 • Veränderung von der Baseline im Morgen und Abend PEF zur Woche 56 • Veränderung von der Baseline der Asthmasymptom Tages-/ Nachtwerte zur Woche 56 • Veränderung der Baseline im Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma und benötigter Notfallmedikation • ACQ-6: Veränderung von Baseline und Responder-Status zur Woche 56 • AQLQ(S)+12: Veränderung von Baseline und Responder-Status zur Woche 56 • Ressourcenausnutzung im Gesundheitswesen: Anzahl Tage/Zeiten der Ressourcenausnutzung • WPAI/CIQ: prozentualer Anteil an Beeinträchtigungen für Abwesenheit, Anwesenheit, Verlust der Aktivität und Aktivitätsbeeinträchtigung • EQ-5D-5L: Antworten für jede Dimension und VAS-Scale • CGIC und PGIC: Antwortkategorien und Responder-Status • Pharmakokinetik • ADA <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Laborparameter • Elektrokardiogramm • Körperliche Untersuchung <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blut-Eosinophile • Serum Biomarker <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiententagebuch: Zweimal täglich zu Visite 2 bis Studienende sowie bei Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ACQ-6: anhand elektronischem Patiententagebuch zur Woche -4 (Visite 1 - Einschluss) im Studienzentrum, zwischen Woche -3 und Woche ≤ 1 (Visite 3) erfolgt die Dokumentation auf wöchentlicher Basis (± 1 Tag). Nach Randomisierung (Woche 0), erfolgt die Erhebung alle 2 Wochen (± 1 Tag) über die gesamte Behandlungsdauer • AQLQ(S)+12: anhand elektronischem Patiententagebuch erstmalig an Visite 4 (Randomisierung). Nach Randomisierung (Woche 0), erfolgt die Erhebung alle 4 Wochen (± 1 Tag) über die gesamte Behandlungsdauer • WPAI+CIQ: Erstmalige Erhebung an Visite 4. Danach alle 4 Wochen (± 1 Tag) über die gesamte Behandlungsdauer • EQ-5D-5L: Wöchentliche Erhebung (± 1 Tag). Beginn der Erhebung am Tag der Randomisierung (Woche 0 - Visite 4) bis Studienende • CGIC+PGIC: Erhebung an Woche 16, 24, 32 und am Behandlungsende • Ressourcennutzung im Gesundheitswesen: An Visite 1 (Woche -4) mit einjährigem Erinnerungszeitraum • Asthmaexazerbation: Zu jeder Visite, abgesehen von Visite 5 • Prä-BD Spirometrie: Zur Woche 0, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 48, 56 (Ende der Behandlung) sowie bei Abbruch der Studienmedikation und außerplanmäßig • Post-BD Spirometrie: Woche 0, 10 56 (Ende der Behandlung) sowie bei Abbruch der Studienmedikation • UE: Erhebung während der <i>on-treatment</i> Phase <p>Alle Erhebungszeitpunkte gemäß Studienplan (vgl. Studienbericht)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b. Ansonsten keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bzgl. des primären Endpunktes <i>jährliche Asthmaexazerbationsrate</i> betrug die geplante Aufnahme insgesamt ca. 684 Teilnehmer und ca. 228 hochdosierte ICS Erwachsene und Jugendliche mit Eosinophilen Blutwerten von $\geq 300/\mu\text{L}$ zur Baseline. Diese Gruppengröße war notwendig, um 90% Power zwecks Detektion einer 40%igen Reduktion in beiden Benralizumab-Dosisregimen vs. Placebo zu erreichen. Zur Berechnung wurde ein zweiseitiges, 4%iges Alpha-Testlevel und eine jährliche Placeborate von 0,88 Ereignissen/Teilnehmer herangezogen. Die Stichprobengröße basiert auf Simulationen und einer negativen Binominalverteilung von 0,9</p> <p>Die Studie basiert zudem auf einem 2:1 Verhältnis: Teilnehmer mit einer Eosinophilenzahl im Blut von $\geq 300/\mu\text{L}$ und $< 300/\mu\text{L}$. Daher sind 114 hochdosierte ICS Patienten/Arm (insgesamt ca. 342 Teilnehmer) mit Baseline eosinophilen Blutwerten $< 300/\mu\text{L}$</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingeschlossen. Zudem waren ca. 270 mittel-dosierte ICS Teilnehmer (ca. 60 Teilnehmer mit eosinophilen Blutwerten $\geq 300/\mu\text{L}$ und ca. 30 Teilnehmer mit eosinophilen Blutwerten $< 300/\mu\text{L}$ pro Arm) eingeschlossen.</p> <p>Insgesamt wurden 1296 Teilnehmer hinsichtlich Randomisierung erwartet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Kalkulation des zweiseitigen, 4%igen Alpha Testlevels und der jährlichen Placeborate von 0,88 Ereignissen/Teilnehmer basiert auf publizierten Daten und Phase-II MI-CP220 Zwischenstudien Daten.</p> <p>Zur besseren Abschätzung der Gesamtrate an Exazerbationen sowie Gestaltparametern wurde eine verblindete Neu-Einschätzung der Stichprobengröße vorgenommen. Für die Neu-Einschätzung der Stichprobengröße wurde die verblindete Schätzung der Gesamtexazerbationsrate sowie der negativen Binomialverteilung der gepoolten Daten aller Gruppen (Placebo und Benralizumab (für Patienten mit Blutwerten Eosinophilen $\geq 300/\mu\text{L}$)) genutzt. Die gepoolten Studienzusammenfassungen beinhalten keine Information, die evtl. die Behandlungszuordnung wiedergeben könnten (z.B. post-Randomisierungs Bluteosinophilen Levels). Der Review wurde durchgeführt, bevor der letzte Patient mit Werten von $\geq 300/\mu\text{L}$ randomisiert war. Die Exazerbationsrate und die negative Binomialverteilung wurden mittels des Ansatzes maximaler Wahrscheinlichkeit wie durch Friede und Schmidli 2010 vorgeschlagen, geschätzt. Dieser Review resultiert nicht in einem Anstieg der Stichprobengröße. Da der Review verblindet durchgeführt wurde, wurde eine Adjustierung des Typ I Fehlers benötigt. Der verblindete Datenreview wurde von AZ-internem Personal oder seinen Beauftragten durchgeführt und die vollständigen detaillierten Angaben des Reviews in dem verblindeten Daten-Review-Plan spezifiziert.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Stratifizierung der Randomisierung mittels:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICS Dosis an Visite 1 (hoch/mittel) • Land (bei Erwachsenen)/Region (bei Jugendlichen) • Altersgruppe (Erwachsene oder Jugendliche) • Eosinophilenzahl (örtliches Labor) an Visite 1 ($\geq 300/\mu\text{L}$ oder $< 300/\mu\text{L}$) <p>Randomisierungsnummern wurden als Blöcke gruppiert. Sobald ein Stratum gefüllt war, wurden Teilnehmer, die in das Stratum fielen, nicht randomisiert und von der Studie ausgeschlossen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS.
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?	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS.
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) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitlich-basierter Ansatz (jährliche Exazerbationsrate=365,25×Gesamtzahl von Exazerbationen/Gesamtdauer des <i>Follow-up</i> innerhalb der Behandlungsgruppe (Tage)) • Modell bezog folgende Kovariaten ein: Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, Aufrechterhaltung OCS (ja/nein). Als <i>Offset-Variable</i> wurde die dazugehörige <i>Follow-up</i> Zeit genutzt • Einbezug 95%-KI, zweiseitiger p-Wert <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> Test zur Analyse des Anteils von Patienten mit ≥ 1 Exazerbation inkl. der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr und OCS-Behandlung • <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell für <i>Time-to-Event</i>-Analysen (Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation) inkl. der Kovariaten: Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr und OCS-Behandlung • MMRM-Analyse zur Auswertung der Veränderungen zur Baseline bzgl: <ul style="list-style-type: none"> ○ prä-BD FEV1 ○ Gesamtscore der Asthmasymptome, sowie im Tagesscore und Nachtscore ○ Einsatz von Notfallmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ morgendlichen und abendlichen PEF ○ Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma, die eine Behandlung mit Notfallmedikation erfordern ○ ACQ-6 ○ AQLQ(s)+12 • <i>Responder</i>-Variablen für ACQ-6 und AQLQ(s)+12 wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr und OCS-Behandlung • Veränderung zur Baseline der EQ-5D VAS wird deskriptiv und zusammenfassend dargestellt. Zudem werden shift tables für den EQ-5D-5L für jede Dimension erstellt • Auswertungen zum WPAI+CIQ erfolgen deskriptiv • Prozentuale Angabe sowie Angaben zur Teilnehmerzahl werden pro Behandlungsgruppe für: <ul style="list-style-type: none"> ○ Baseline Eosinophilenzahlen im Blut von $\geq 300/\mu\text{L}$ and $< 300/\mu\text{L}$ ○ CGIC/PGIC <p>dargestellt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung der Bluteosinophilenzahl zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels MMRM-Analyse ermittelt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen: Bei mittleren- und hochdosierten ICS Teilnehmern mit Eosinophilen Blutzahlen von $\geq 300/\mu\text{L}$ zur Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OCS Anwendung zur Baseline (ja/nein) • Geschlecht • Alter (< 18, $\geq 18-65$ und ≥ 65 Jahren) • Region (Asien, Zentral- und Ost-Europa, Europa, Nord-Amerika, RoW) • BMI (≤ 35, > 35 kg/m²) • Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr (2, 3, ≥ 4 Exazerbationen) • Ethnie • Nasenpolypen (ja/nein) • Immunglobulin E (IgE) (≤ 30 KU/L, $> 30-\leq 700$ KU/L, > 700 KU/L) • atopischer Status (ja/nein) • vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja/nein) <p>Zusätzlich durchgeführte Subgruppenanalysen: Bei allen Studienteilnehmern des FAS nach ICS Dosis Gruppe (hochdosiert und Dosierungen kombiniert):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Blut Eosinophilen in Kategorien zur Baseline ($< 150/\mu\text{L}$, $150-299/\mu\text{L}$, $300-449/\mu\text{L}$, $\geq 450/\mu\text{L}$) • Anzahl von Blut Eosinophilen in Kategorien zur Baseline gemessen durch das zentrale Referenzlabor ($< 150/\mu\text{L}$, $150-299/\mu\text{L}$, $300-449/\mu\text{L}$, $\geq 450/\mu\text{L}$). Die Ergebnisse aus dem Referenzlabor zur Visite, die zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Randomisierung der Teilnehmer genutzt werden (z.B. Visite 1 für Teilnehmer randomisiert nach Studienprotokoll-Amendment 1 oder Visite 3 für Teilnehmer randomisiert vor Studienprotokoll-Amendment 1), wurden verwendet</p> <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Missing at Random</i> (MAR) • <i>Partial Dropout Reason-based Multiple Imputation</i> (Partial-DRMI) • <i>Dropout Reason-based Multiple Imputation</i> (DRMI) <p>Unterstützende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die jährliche Exazerbationsrate wird auf Basis derjenigen Exazerbationen dargestellt, die mit einem Besuch in der Notaufnahme oder Hospitalisierung, nur mit einem Besuch in der Notaufnahme bzw. nur mit einer Hospitalisierung, verbunden sind. Sie wurde mittels derselben Methode, wie sie für die primäre Analyse genutzt wurde, analysiert (für Patienten mit Eosinophilenzahlen im Blut zur Baseline $\geq 300 \mu\text{L}$)
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 wurden	<p>a) Gesamt: n=1306</p> <p>A: n=425 (Q4W) B: n=441 (Q8W) C: n=440 (Placebo)</p> <p>b) Gesamt: n=1306</p> <p>A: n=425 (Q4W) B: n=441 (Q8W) C: n=440 (Placebo)</p> <p>c) Gesamt: n=1306</p> <p>A: n=425 (Q4W) B: n=441 (Q8W) C: n=440 (Placebo)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Behandlung abgebrochen: n=149 (11,4%): Verteilung der Teilnehmer war zwischen den Gruppen gleich. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Behandlung waren ins-gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmerentscheidung: 4,8% • Andere: 2,5% • UE: 1,7% <p>116 von 149 Teilnehmer, die die Behandlung abgebrochen haben, brachen auch die Studie ab. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass die Teilnehmeranzahl derer, die die Behandlung aufgrund von UE im Benralizumab Q8W Arm (9 Teilnehmer, siehe Tabelle</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8, Studienbericht) abgebrochen haben, sich von der Teilnehmeranzahl, die aufgrund von UE in den Nebenwirkungen (10 Teilnehmer, siehe Tabelle 51, Studienbericht) abgebrochen haben, unterscheidet. Hauptgrund für den Studienabbruch des einzelnen Patienten war gemäß Vermerk zum Abbruch auf der <i>Electronic Case Report Form</i> Seite (eCRF Page) das Erfüllen studienspezifischer Abbruchkriterien (2 aufeinanderfolgender Dosen vom Prüfpräparat wurden nicht gegeben) anstatt UE.</p> <p>Studie abgebrochen: n=125 (9,6%)</p> <p>Der Anteil der Teilnehmer, die die Studie abgebrochen haben, war zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Hauptgründe für den Abbruch der Studie waren insgesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmerentscheidung: 4,7% • <i>Lost to Follow-up</i>: 1,5% • Andere: 1,4%
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme: 21. August 2013</p> <p>Letzte Visite des letzten Teilnehmers: 11. März 2016</p> <p>Studienende: Die Studie ist beendet, der Abschluss erfolgte gemäß Prüfplan</p> <p>Datenbankschluss: 04. Mai 2016</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Abschluss der Studie nach Prüfplan
a: nach CONSORT 2010.		

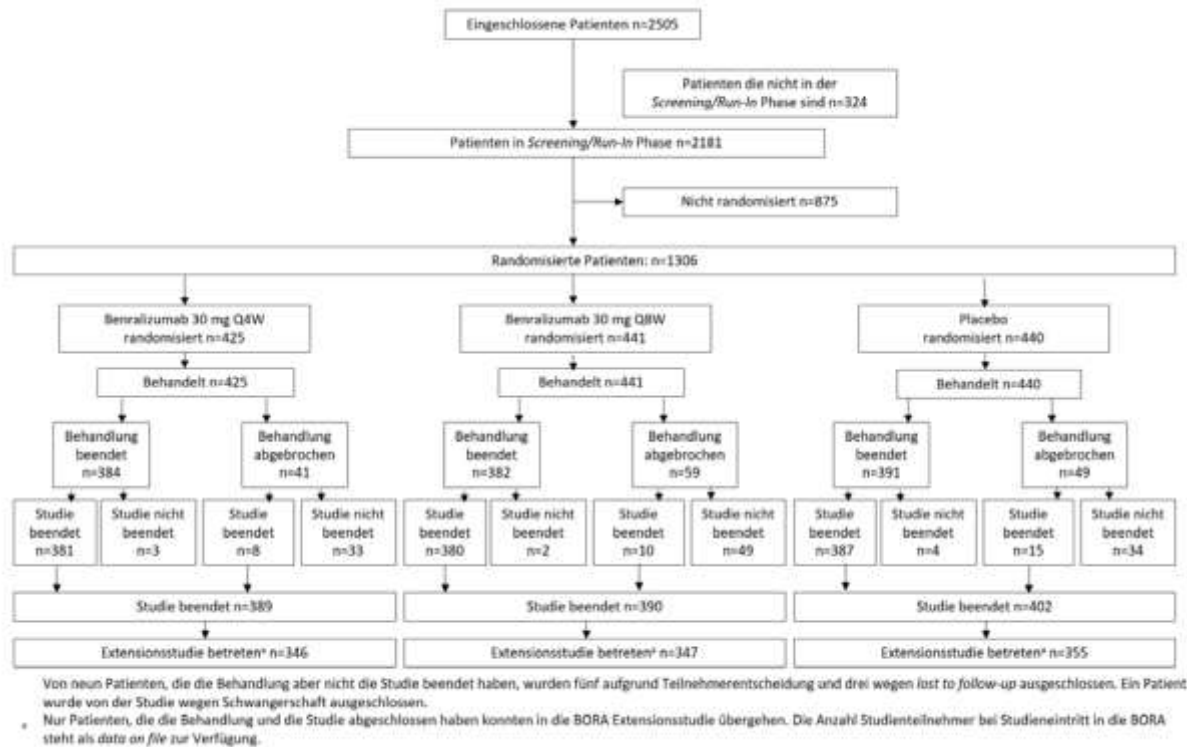
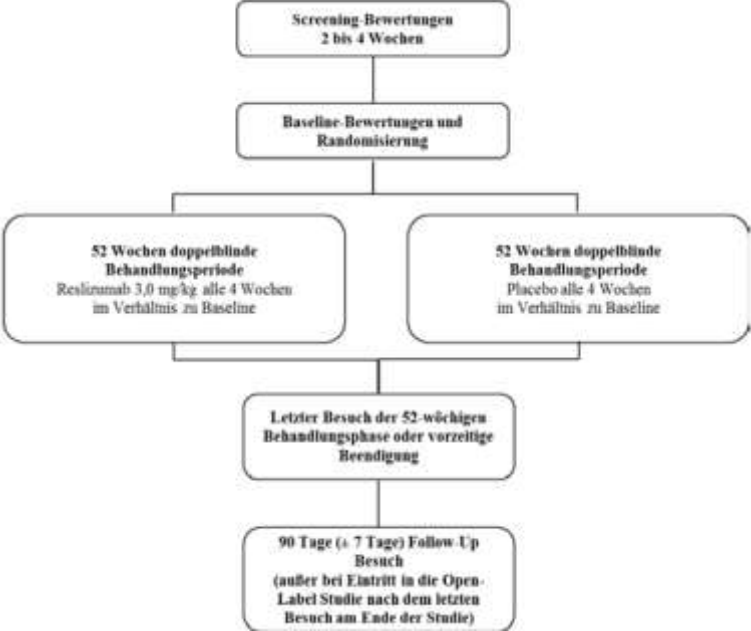


Abbildung 4-105: : Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie CALIMA.

Tabelle 4-163 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C38072/3082.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere 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	<p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase 3-Studie mit fixer Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht, intravenös verabreicht, alle 4 Wochen.</p> <p>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.</p>  <pre> graph TD A[Screening-Bewertungen 2 bis 4 Wochen] --> B[Baseline-Bewertungen und Randomisierung] B --> C[52 Wochen doppelblinde Behandlungsperiode Reslizumab 3,0 mg/kg alle 4 Wochen im Verhältnis zu Baseline] B --> D[52 Wochen doppelblinde Behandlungsperiode Placebo alle 4 Wochen im Verhältnis zu Baseline] C --> E[Letzter Besuch der 52-wöchigen Behandlungsphase oder vorzeitige Beendigung] D --> E E --> F[90 Tage (± 7 Tage) Follow-Up Besuch (außer bei Eintritt in die Open- Label Studie nach dem letzten Besuch am Ende der Studie)] </pre> <p>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).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab 6 Amendments zum Studienprotokoll.</p> <p>Amendment 1 (14. April 2011) nach Randomisierung eines Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 mindestens 30 Tage vor Screening stabil gewesen sein und ohne Dosisanpassung in der Studie weitergeführt werden musste.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- 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.</p> <p>- Ausschlusskriterium (n) wurde hinzugefügt, um Patienten mit vorliegenden parasitären Infektionen oder entsprechendem Verdacht ausschließen zu können.</p> <p>- Ausschlusskriterium (o) wurde hinzugefügt, um Patienten, die Lebendimpfstoffe innerhalb der letzten 12 Wochen vor Screening erhalten hatten, ausschließen zu können.</p> <p>- Ein unabhängiges Data und Safety Monitoring Board (DSMB) wurde etabliert.</p> <p>- 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.</p> <p>Amendment 2 (19. April 2011) nach Randomisierung eines Patienten:</p> <p>- 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.</p> <p>- Einschlusskriterium (h) und Ausschlusskriterium (j) wurden dahingehend geändert, dass geeignete kontrazeptive Methoden während der Studie bestimmt werden sollen.</p> <p>- Ausschlusskriterium (e) wurde geändert, um andere unzulässige Biologika (z. B. Interferon-α und Anti-TNF) mit aufzunehmen.</p> <p>- Ausschlusskriterium (f) wurde geändert, um speziell Patienten ausschließen zu können, die zuvor Anti-IL-5-Antikörper erhalten hatten.</p> <p>- 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.</p> <p>- Patienten durften (Omalizumab/Xolair) innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn keine Anti-IgE-Antikörper bekommen haben.</p> <p>Amendment 3 (11. August 2011) nach Randomisierung von 10 Patienten:</p> <p>- Es gab Änderungen im Team des Sponsors.</p> <p>- 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.</p> <p>- Die Erhebung der CAE wurde ausschließlich auf den Studienzeitraum begrenzt.</p> <p>- 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.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Ausschlusskriterium (p) wurde hinzugefügt: Der Patient hat eine Anamnese von allergischen Reaktionen oder Überempfindlichkeit auf einen Bestandteil der Studienmedikation.</p> <p>- 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.</p> <p>Amendment 4 (16. August 2012) nach Randomisierung von 442 Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, β-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 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. <p>Amendment 5 (19. April 2013) nach Randomisierung aller 489 Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Amendment 6 (23. Januar 2014) nach Randomisierung aller 489 Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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; FEV₁ als primärer Endpunkt wurde gestrichen. - Änderung der CAE-Definition gemäß einer aktuelleren, stringenteren Definition: Eine Abnahme der Lungenfunktion (z. B. Abnahme der FEV₁ oder PEFR) musste eine medizinische Intervention gegen die Verschlechterung des Asthmas erfordern und war nicht <i>per se</i> 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. <p>Änderungen im Statistical Analysis Plan (SAP):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 FEV₁ 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	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Ein Patient wurde in die Studie eingeschlossen, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c) Die Zahl der Eosinophilen im Blut beträgt mindestens 400 Zellen pro μl.</p> <p>d) Der Patient hat eine Atemwegsreversibilität von mindestens 12 % nach Gabe von β-Agonisten.</p> <p>e) Der Patient hat einen ACQ-Score von mindestens 1,5 bei Screening und zu Studienbeginn (vor der ersten Dosis der Studienmedikation).</p> <p>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.</p> <p>g) Weibliche Patienten mussten entweder sterilisiert sein, 2 Jahre nach der Menopause oder einen negativen Schwangerschaftstest bei Screening (Serum) und Studienbeginn (Urin) aufweisen.</p> <p>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.</p> <p>i) Vorliegende schriftliche Einverständniserklärung (Patienten zwischen 12 und 17 Jahren mussten ihre Zustimmung geben).</p> <p>j) Der Patient weist laut Prüfarzt, Anamnese, medizinischer Untersuchung, EKG (bei Screening), Serumanalyse, Hämatologie und Urinanalyse einen guten Allgemeinzustand auf (Ausnahme Asthma)</p> <p>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.</p> <p>l) Patienten, die in der Screeningphase eine Exazerbation erlebten, konnten nicht randomisiert werden. Sie konnten das Screening einmal wiederholen.</p> <p>Ausschlusskriterien Ein Patient wurde von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <p>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.</p> <p>b) Der Patient hat ein hypereosiniphiles Syndrom.</p> <p>c) Der Patient hat eine andere zugrundeliegende 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.</p> <p>d) Der Patient ist Raucher oder hat in den letzten 6 Monaten vor Screening geraucht.</p> <p>e) Der Patient nahm in den 6 Monaten vor Screening systemische Immunsuppressiva, immunmodulierende oder andere Biologika ein</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(enthält, ist aber nicht begrenzt auf: anti-IgE monoklonale Antikörper), Methotrexat, Ciclosporin, Interferon-α, Anti-TNF monoklonale Antikörper)</p> <p>f) Der Patient hatte eine Vorbehandlung mit anti-hIL-5 monoklonalen Antikörpern (z. B. Reslizumab, Mepolizumab oder Benralizumab)</p> <p>g) Der Patient weist andere erschwerende medizinische Faktoren auf, die nicht ausreichend kontrolliert sind (z. B. Rhinitis, gastroösophageale Refluxkrankheit, unkontrollierten Diabetes).</p> <p>h) Der Patient hat in den letzten 30 Tagen vor Screening an einer anderen Studie mit Medikamenten oder Hilfsmitteln teilgenommen.</p> <p>i) Der Patient hat in den letzten 6 Monaten vor Screening an einer Studie mit biologischen Präparaten teilgenommen.</p> <p>j) Weibliche Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie schwanger waren oder stillten oder keine adäquate Kontrazeption einsetzten (anerkannte Kontrazeptionen siehe Einschlusskriterien).</p> <p>k) Der Patient hat wiederkehrende Infekte oder eine Erkrankung, die die Bewertung des aktiven Asthmas ausschließt.</p> <p>l) Der Patient hat eine bestehende Immunschwäche (HIV oder erworbenes Immundefizienzsyndrom oder erbliche Immunschwäche)</p> <p>m) Bei dem Patienten liegt gemäß Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Alkohol- oder Drogenmissbrauch vor oder es besteht der Verdacht darauf.</p> <p>n) Der Patient hatte innerhalb der 6 Monate vor Screening eine parasitäre Infektion.</p> <p>o) Der Patient hatte in den letzten 12 Wochen vor Studienbeginn eine Impfung mit Lebendimpfstoffen.</p> <p>p) Der Patient hat eine Anamnese mit allergischen Reaktionen oder Überempfindlichkeit auf einen Bestandteil der Studienmedikation.</p> <p>q) Der Patient hatte eine Infektion, die folgendes erforderte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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.</p> <p>s) Der Patient benötigte eine Behandlung aufgrund einer Exazerbation des Asthmas in den letzten 4 Wochen vor oder während der Screeningphase.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>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</p> <p>Die Studie wurde finanziert von: Teva Global Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. 41 Moores Road Frazer, Pennsylvania 19355 USA</p> <p>Untersuchungsleiter: Mario Castro, MD, MPH Washington University in St Louis 660 S Euclid Ave Campus Box 8052 St Louis, MO 63110</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>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 (\pm 7 Tage) in Relation zu Studienbeginn, insgesamt 13 Dosen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die für die Patienten verwendeten LOT Nummern der Studienmedikation wurden mittels IRT gespeichert.</p>
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	<p>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.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der FEV₁ von Studienbeginn zu Woche 16 • Gesamtveränderung der FEV₁ 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 <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der FEV₁ 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 FEV₁, 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Pharmakokinetische Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung der Pharmakokinetik von Reslizumab durch die Analyse von Serumkonzentrationen zu Studienbeginn und in Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36 und 48 • Charakterisierung des Zusammenhangs zwischen Serumkonzentrationen von Reslizumab und Messungen zu Wirksamkeit und Sicherheit <p>Messung der Sicherheit und Verträglichkeit während der Studie oder bei Therapieabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Zielkriterien zur Immunogenität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunogenität wurde über die Bestimmung von Anti-Reslizumab-Antikörpern in Woche 16, 32, 48 und 52 oder bei einem Therapieabbruch getestet <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> - Der primäre Endpunkt wurde dahingehend verändert, dass er nur noch die Reduktion der CAE-Häufigkeit innerhalb von 12 Monaten der Behandlung enthielt (FEV₁ als primärer Endpunkt wurde gestrichen). - Änderung der CAE-Definition: Eine Abnahme der Lungenfunktion (z. B. Abnahme der FEV₁ oder PEFr) musste eine medizinische Intervention gegen die Verschlechterung des Asthmas erfordern und war nicht <i>per se</i> 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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) 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	<p>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)</p> <p>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 Behandlungs-codes aufgedeckt und die Randomisierungscodes wurden von CSC (Clinical Supply Chain) an den zuständigen Statistiker übergeben.</p> <p>Das zusätzliche DSMB-Komitee begutachtete regelmäßig semi-verblindet Sicherheitsdaten (z. B. wurden die Daten mit der Bezeichnung Gruppe A und B versehen).</p>
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	<p>Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. FEV₁-Analyse-Set: Alle FAS-Patienten mit einer vorhergesagten FEV₁ (% predicted FEV₁) ≤ 85 % zu Studienbeginn <p>Alle Daten wurden mittels SAS bearbeitet und zusammengefasst.</p> <p>Analyse des primären Zielkriteriums:</p> <p>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-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>Die Häufigkeit von CAEs, die die Behandlung von systemischen Kortikosteroiden erfordert, wurde anhand des Signifikanzniveaus von 0,05 interpretiert.</p> <p>Sensitivitätsanalyse des primären Zielkriteriums: 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.</p> <p>Analyse der sekundären und anderer Wirksamkeitszielkriterien: 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 verwendet. Kovariaten für die Werte zu Studienbeginn wurden in das Modell inkludiert. Für Lungenfunktionstests wurden Größe und Geschlecht als Kovariaten verwendet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Um den Anteil von Patienten zu bestimmen, die wenigstens eine Reduktion von 0,5 Punkten im ACQ-Score oder eine Verbesserung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von 0,5 Punkten im AQLQ-Score von Studienbeginn erreichten, wurde ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test verwendet.</p> <p>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.</p> <p>Multiple Vergleiche und Multiplizität: 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.</p> <p>Analyse der explorativen Zielkriterien: Anhand einer deskriptiven Statistik wurde der prozentuale Anteil an Eosinophilen im Sputum und an nasalen Polypen in Woche 52 beschrieben.</p> <p>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.</p> <p>Analyse der Sicherheits-Zielkriterien: 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.</p>
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 wurden	<p>a) 489 Patienten (100 %) mit eosinophilem Asthma wurden auf die Behandlungsgruppen Reslizumab (245 Patienten) und Placebo (244 Patienten) randomisiert.</p> <p>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.</p> <p>c) Berücksichtigt wurde ITT-Population von 489 Patienten (Reslizumab 245 Patienten und Placebo 244 Patienten)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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.		

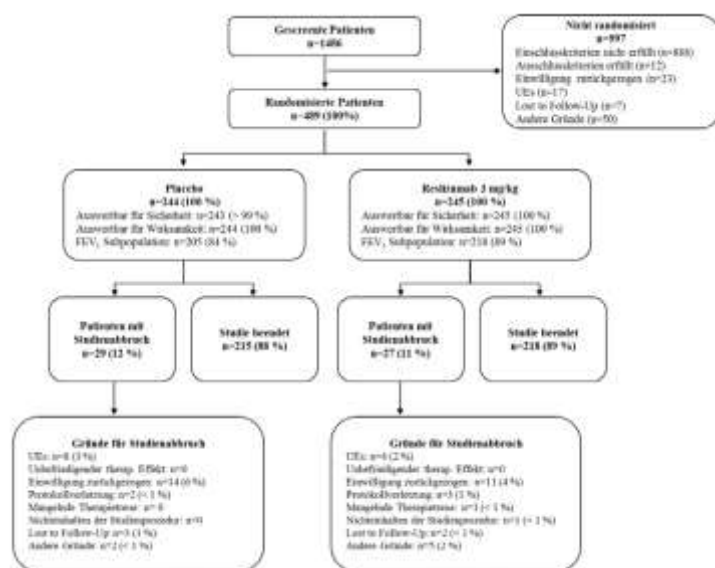


Abbildung 4-106: : Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie C38072/3082.

Tabelle 4-164 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C38072/3083

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere 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	<p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Parallelgruppen-Phase 3-Studie mit fixer Dosierung von 3,0 mg/kg Körpergewicht, intravenös verabreicht, alle 4 Wochen.</p> <p>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.</p> <pre> graph TD A[Screening (Bewertung) 2 bis 4 Wochen] --> B[Baseline (Bewertung und Randomisierung)] B --> C[52 Wochen doppelblinde Behandlungsperiode Reslizumab 3,0 mg/kg alle 4 Wochen im Verhältnis zu Baseline] B --> D[52 Wochen doppelblinde Behandlungsperiode Placebo alle 4 Wochen im Verhältnis zu Baseline] C --> E[Letzter Besuch der 52-wöchigen Behandlungsphase/zeitliche Beratung] D --> E E --> F[90 Tage (± 7 Tage) Follow-Up Besuch (Ende der Studie, außer bei Eintritt in die Open-Label Studie)] </pre> <p>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).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab 6 Amendments zum Studienprotokoll.</p> <p>Amendment 1 (14. April 2011) nach Randomisierung eines Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Amendment 2 (19. April 2011) nach Randomisierung eines Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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-Antikörper bekommen haben. <p>Amendment 3 (11. August 2011) nach Randomisierung von 10 Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- 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.</p> <p>Amendment 4 (16. August 2012) nach Randomisierung von 442 Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, β-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. <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Amendment 5 (19. April 2013) nach Randomisierung aller 489 Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Amendment 6 (23. Januar 2014) nach Randomisierung aller 489 Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Vertreter des Sponsors und des medizinischen Teams - Der primäre Endpunkt wurde dahingehend verändert, dass er nur noch die Reduktion der CAE-Häufigkeit <p>innerhalb der 12-monatigen Behandlung enthielt; FEV₁ als primärer Endpunkt wurde gestrichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der CAE-Definition gemäß einer aktuelleren, stringenteren Definition: Eine Abnahme der Lungenfunktion (z. B. Abnahme der FEV₁ oder PEFr) musste eine medizinische Intervention gegen die Verschlechterung des Asthmas erfordern und war nicht <i>per se</i> 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. <p>Änderungen im Statistical Analysis Plan (SAP):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 FEV₁ 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	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Ein Patient wurde in die Studie eingeschlossen, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c) Die Zahl der Eosinophilen im Blut beträgt mindestens 400 Zellen pro μl.</p> <p>d) Der Patient hat eine Atemwegsreversibilität von mindestens 12 % nach Gabe von β-Agonisten.</p> <p>e) Der Patient hat einen ACQ-Score von mindestens 1,5 bei Screening und zu Studienbeginn (vor der ersten Dosis der Studienmedikation).</p> <p>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.</p> <p>g) Weibliche Patienten mussten entweder sterilisiert sein, 2 Jahre nach der Menopause oder einen negativen Schwangerschaftstest bei Screening (Serum) und Studienbeginn (Urin) aufweisen.</p> <p>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.</p> <p>i) Vorliegende schriftliche Einverständniserklärung (Patienten zwischen 12 und 17 Jahren mussten ihre Zustimmung geben).</p> <p>j) Der Patient weist laut Prüfarzt, Anamnese, medizinischer Untersuchung, EKG (bei Screening), Serumanalyse, Hämatologie und Urinanalyse einen guten Allgemeinzustand auf (Ausnahme Asthma)</p> <p>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.</p> <p>l) Patienten, die in der Screeningphase eine Exazerbation erlebten, konnten nicht randomisiert werden. Sie konnten das Screening einmal wiederholen.</p> <p>Ausschlusskriterien Ein Patient wurde von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <p>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.</p> <p>b) Der Patient hat ein hypereosiniphiles Syndrom.</p> <p>c) Der Patient hat eine andere zugrundeliegende 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.</p> <p>d) Der Patient ist Raucher oder hat in den letzten 6 Monaten vor Screening geraucht.</p> <p>e) Der Patient nahm in den 6 Monaten vor Screening systemische Immunsuppressiva, immunmodulierende oder andere Biologika ein</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(enthält, ist aber nicht begrenzt auf: anti-IgE monoklonale Antikörper), Methotrexat, Ciclosporin, Interferon-α, Anti-TNF monoklonale Antikörper)</p> <p>f) Der Patient hatte eine Vorbehandlung mit anti-hIL-5 monoklonalen Antikörpern (z. B. Reslizumab, Mepolizumab oder Benralizumab)</p> <p>g) Der Patient weist andere erschwerende medizinische Faktoren auf, die nicht ausreichend kontrolliert sind (z. B. Rhinitis, gastroösophageale Refluxkrankheit, unkontrollierten Diabetes).</p> <p>h) Der Patient hat in den letzten 30 Tagen vor Screening an einer anderen Studie mit Medikamenten oder Hilfsmitteln teilgenommen.</p> <p>i) Der Patient hat in den letzten 6 Monaten vor Screening an einer Studie mit biologischen Präparaten teilgenommen.</p> <p>j) Weibliche Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie schwanger waren oder stillten oder keine adäquate Kontrazeption einsetzten (anerkannte Kontrazeptionen siehe Einschlusskriterien).</p> <p>k) Der Patient hat wiederkehrende Infekte oder eine Erkrankung, die die Bewertung des aktiven Asthmas ausschließt.</p> <p>l) Der Patient hat eine bestehende Immunschwäche (HIV oder erworbenes Immundefizienzsyndrom oder erbliche Immunschwäche)</p> <p>m) Bei dem Patienten liegt gemäß Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Alkohol- oder Drogenmissbrauch vor oder es besteht der Verdacht darauf.</p> <p>n) Der Patient hatte innerhalb der 6 Monate vor Screening eine parasitäre Infektion.</p> <p>o) Der Patient hatte in den letzten 12 Wochen vor Studienbeginn eine Impfung mit Lebendimpfstoffen.</p> <p>p) Der Patient hat eine Anamnese mit allergischen Reaktionen oder Überempfindlichkeit auf einen Bestandteil der Studienmedikation.</p> <p>q) Der Patient hatte eine Infektion, die folgendes erforderte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>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.</p> <p>s) Der Patient benötigte eine Behandlung aufgrund einer Exazerbation des Asthmas in den letzten 4 Wochen vor oder während der Screeningphase.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>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</p> <p>Die Studie wurde finanziert von: Teva Global Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. 41 Moores Road Frazer, Pennsylvania 19355 USA</p> <p>Untersuchungsleiter: Stephanie Korn, MD</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 (\pm 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 μ m 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	
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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Pharmakokinetische Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Charakterisierung der Pharmakokinetik von Reslizumab durch die Analyse von Serumkonzentrationen zu Studienbeginn und in Woche 4, 8, 12, 16, 24, 36 und 48 - Charakterisierung des Zusammenhangs zwischen Serumkonzentrationen von Reslizumab und Messungen zu Wirksamkeit und Sicherheit <p>Messung der Sicherheit und Verträglichkeit während der Studie oder bei Therapieabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>Zielkriterien zur Immunogenität:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Immunogenität wurde über die Bestimmung von Anti-Reslizumab-Antikörpern in Woche 16, 32, 48 und 52 oder bei einem Therapieabbruch getestet <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung von Eosinophilen im Sputum und Charakterisierung spezieller Asthma-Marker in Sputum-Überständen - Bestimmung der PEFr
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> - Der primäre Endpunkt wurde dahingehend verändert, dass er nur noch die Reduktion der CAE-Häufigkeit innerhalb von 12 Monaten der Behandlung enthielt (FEV₁ als primärer Endpunkt wurde gestrichen). - Änderung der CAE-Definition: Eine Abnahme der Lungenfunktion (z. B. Abnahme der FEV₁ oder PEFr) musste eine medizinische Intervention gegen die Verschlechterung des Asthmas erfordern und war nicht <i>per se</i> 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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)	a) + b) Patienten und Behandler blieben bezüglich der Behandlung während der Studie verblindet. Um die Verblindung zu erhalten,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>bekam jeder Patient ein spezifisch an sein Körpergewicht angepasstes Volumen der Studienmedikation (Reslizumab oder Placebo)</p> <p>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.</p> <p>Das zusätzliche DSMB-Komitee begutachtete regelmäßig semi-verblindet Sicherheitsdaten (z. B. wurden die Daten mit der Bezeichnung Gruppe A und B versehen).</p>
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	<p>Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. FEV₁-Analyse-Set: Alle FAS-Patienten mit einer vorhergesagten FEV₁ (% predicted FEV₁) ≤ 85 % zu Studienbeginn <p>Alle Daten wurden mittels SAS bearbeitet und zusammengefasst.</p> <p>Analyse des primären Zielkriteriums:</p> <p>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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(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.</p> <p>Die Häufigkeit von CAEs, die die Behandlung von systemischen Kortikosteroiden erfordert, wurde anhand des Signifikanzniveaus von 0,05 interpretiert.</p> <p>Sensitivitätsanalyse des primären Zielkriteriums: 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.</p> <p>Analyse der sekundären und anderer Wirksamkeitszielkriterien: 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 verwendet. Kovariaten für die Werte zu Studienbeginn wurden in das Modell inkludiert. Für Lungenfunktionstests wurden Größe und Geschlecht als Kovariaten verwendet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>Multiple Vergleiche und Multiplizität: 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.</p> <p>Analyse der explorativen Zielkriterien: Anhand einer deskriptiven Statistik wurde der prozentuale Anteil an Eosinophilen im Sputum und an nasalen Polypen in Woche 52 beschrieben.</p> <p>Die Gesamtveränderung der durchschnittlichen wöchentlichen PEF 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.</p> <p>Analyse der Sicherheits-Zielkriterien: 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.</p>
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 wurden	<p>a) 464 Patienten (100 %) mit eosinophilem Asthma wurden auf die Behandlungsgruppen Reslizumab (232 Patienten) und Placebo (232 Patienten) randomisiert.</p> <p>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.</p> <p>c) Berücksichtigt wurde ITT-Population von 464 Patienten (Reslizumab 232 Patienten und Placebo 232 Patienten)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung mit Angabe von Gründen	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 2010.

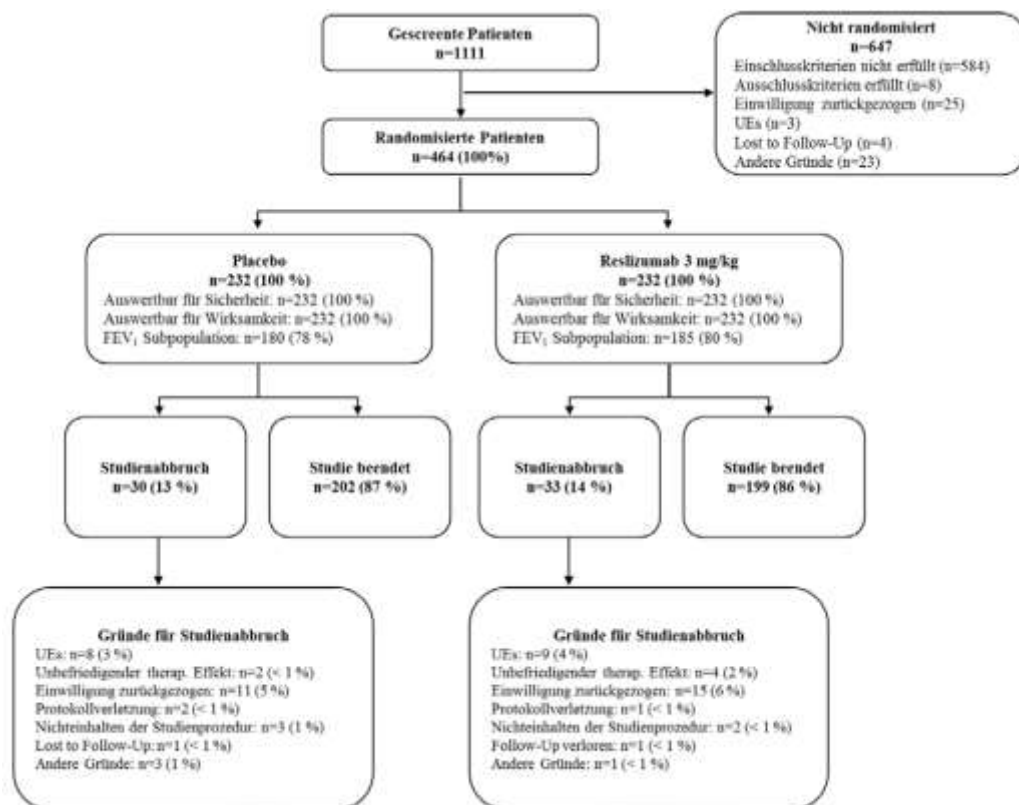


Abbildung 4-107: : Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie C38072/3083.

Tabelle 4-165 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115588 (MENZA)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Fragestellung: Vergleich der Wirksamkeit von Mepolizumab 75 mg intravenös (i.v.) und 100 mg subkutan (s.c.) alle vier Wochen versus Placebo in Bezug auf die Häufigkeit von klinisch signifikanten Exazerbationen bei erwachsenen Patienten mit schwerem, nicht kontrolliertem refraktärem Asthma.</p> <p>Sekundäre Fragestellung: Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit von Mepolizumab versus Placebo bei Patienten mit schwerem refraktärem Asthma.</p> <p>Vergleich der Wirksamkeit von Mepolizumab versus Placebo in Bezug auf einer Reihe von klinischen Markern für die Asthmakontrolle wie die Lungenfunktion (forcierte Einsekundenkapazität (FEV₁)) und das St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, double-dummy, placebokontrollierte parallele Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Mepolizumab 75 mg i.v. und 100 mg s.c. als zusätzliche Behandlung bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma</p> <p>In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma.</p> <p>1:1:1 Randomisierung in die parallelen Behandlungsarme mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Placebo i.v. + Placebo s.c. o Mepolizumab 75 mg i.v. + Placebo s.c. o Mepolizumab 100 mg s.c. + Placebo i.v. <p>Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in einen der drei Behandlungsarme randomisiert. Randomisierte Studienmedikation wurde in 8 Dosen alle 4 Wochen über einen Behandlungszeitraum von 32 Wochen verabreicht. Für Patienten die nicht an der Open-Label Extension Studie MEA115661 teilnahmen erfolgte 12 Wochen ±7 Tage nach Beendigung der randomisierten Studienphase eine Follow-Up Visite.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01 vom 16. August 2012</p> <p>Folgende relevante Änderung der Methodik wurde nach Studienbeginn durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Ergänzung von zusätzlicher Information zu dem Ausschlusskriterium bzgl. „Schwere oder klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen“ <p>Diese Änderung wurde vor dem Screening des ersten Patienten am 08. Oktober 2012 durchgeführt und hatte keine Auswirkungen auf die geplanten Studienabläufe oder auf die Interpretation der Studienergebnisse. Der Hauptgrund für die Durchführung dieser Änderungen war, gezielt kardiovaskuläre Screening Fragebögen bei Einschluss verwenden zu können und die eCRF Formulare für die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Datenerfassung von zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen, die während der Studie auftraten, einbinden zu können.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wesentliche Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Schriftliche Einwilligungserklärung o Weibliche und männliche Patienten (Frauen im gebärfähigem Alter nur, wenn sie zustimmen, während der Studie und bis 4 Monate nach der letzten Einnahme der Studienmedikation, eine akzeptable Verhütungsmethode zu verwenden) o Alter ≥ 12 Jahre zur Visite V1 und ≥ 45 kg o Regelmäßige Behandlung (gut dokumentiert) mit hoch dosierten ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite V1 o Alter ≥ 18 Jahren: ICS Dosis ≥ 880 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder vergleichbares; ICS/LABA=höchste zugelassene Erhaltungsdosis im jeweiligen Land o Alter 12-17 Jahren: ICS Dosis ≥ 440 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder vergleichbares) - mit oder ohne Fortführen der OCS-Behandlung ; ICS/LABA=mittlere zugelassene Erhaltungsdosis im jeweiligen Land o Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation, neben ICS, für mindestens 3 Monate in den letzten 12 Monaten vor Visite V1 oder ein dokumentiertes Nichtansprechen einer zusätzlichen Kontrollmedikation innerhalb von 3 aufeinanderfolgenden Monaten o Diagnose von eosinophilem Asthma oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von eosinophilem Asthma o FEV1 o Alter ≥ 18 Jahren: $< 80\%$ des Sollwerts (Pre-Bronchodilatator) zu Visite V1 o Alter 12-17 Jahren: $< 90\%$ des Sollwerts (Pre-Bronchodilatator) oder ein FEV₁:FVC Ratio $< 0,8$ zu Visite V1 o 2 oder mehr Exazerbationen in den letzten 12 Monaten vor Visite V1, die trotz hoch dosierten ICS mit systemischen CS behandelt werden mussten. Bei Patienten die dauerhaft mit systemischen CS behandelt werden, sollte die Dosis um mindestens das doppelte erhöht worden sein. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Schwangerschaft/Stillen o Raucher und ehemalige Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren o Sonstige Erkrankungen der Atemwege neben Asthma o Malignom oder Vorgeschichte von Malignomen in Remission für weniger als 12 Monate vor dem Screening o Lebererkrankung o Schwere oder klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, die nicht stabil eingestellt waren o EKG-Auswertung: QTc(F) ≥ 450 ms or QTc(F) ≥ 480 ms mit Schenkelblock o Sonstige derzeitige oder frühere klinisch signifikante Erkrankungen wie endokrine, autoimmunologische, metabolische, neurologische, hepatische, hämatologische, oder andere Körpersystem Anomalitäten, die nicht stabil eingestellt waren o Erkrankungen, die einen erhöhten Eosinophilenspiegel im Blut verursachen (hypereosinophiles Syndrom einschließlich das Churg-Strauss-Syndrom oder eosinophilen Ösophagitis); Parasitenbefall in den letzten 6 Monaten vor Visite V1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>o Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwei Jahre</p> <p>o Immunschwäche</p> <p>o Allergie/Intoleranz gegenüber einem monoklonalen Antikörpern oder biologischen Wirkstoffen</p> <p>o Behandlung mit Omalizumab (Xolair®) innerhalb der letzten 130 Tage</p> <p>o Behandlung von Entzündungserkrankung mit monoklonalen Antikörper (Xolair® ausgeschlossen) innerhalb 5 Halbwertszeiten von Visite 1</p> <p>o Behandlung mit einer anderen Studienmedikation (auch neue Zusammensetzungen von bereits vermarkteten Produkten) innerhalb von höchstens 30 Tagen oder 5 terminalen Halbwertszeiten des Wirkstoffes vor Visite 1</p> <p>o Frühere Teilnahme an Studien mit Mepolizumab und Behandlung mit der Studienmedikation einschließlich Placebo</p> <p>Randomisierungskriterien:</p> <p>Am Ende der Run-in Phase mussten folgende Kriterien von den Studienteilnehmer erfüllt sein, um randomisiert zu werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Eosinophilen Phänotyp: - (Eosinophilenspiegel im Blut von $\geq 150/\text{mcl}$ an Visite V1 (Screening), der in Zusammenhang mit Asthma steht ODER - Eosinophilenspiegel im Blut von $\geq 300/\text{mcl}$ in den letzten 12 Monaten vor Visite V1 (Screening), der in Zusammenhang mit Asthma steht o Asthma: - Reversibilität der Atemwege ($\text{FEV}_1 \geq 12\%$ und 200 ml) an Visite V1 (Screening) oder V2 (Baseline) unter Verwendung der „Maximum Post-Bronchodilatator Procedure“ ODER - Reversibilität der Atemwege ($\text{FEV}_1 \geq 12\%$ und 200 ml) in den letzten 12 Monaten vor Visite V2 (Baseline) ODER - Bronchialer Hyperreaktivität (Methacholin: $\text{PC}_{20} < 8^\circ \text{mg/ml}$, Histamin: $\text{PD}_{20} < 7,8 \mu\text{mol}$, Mannit: Abfall des FEV_1 gemäß der Fachinformation) in den letzten 12 Monaten vor Visite V2 (Baseline) ODER - Schwankungen des FEV_1 um $\geq 20\%$ zwischen zwei Krankenhausbesuche ODER - Schwankungen des tägliche gemessenen Peak Flow um $> 20\%$ an mindestens 3 Tagen während der Run-in Phase o eDiary Compliance o Keine Anhaltspunkte für klinisch signifikante Abnormalität bei der hämatologischen, biochemischen oder Urinuntersuchung o Keine Diagnose von Hepatitis B o Leberfunktionstest an Visite V1 -Alanin-Aminotransferase $< 2x$ ULN (Obere Grenze des Normalbereichs) - Aspartat-Aminotransferase $< 2x$ ULN - Alkaline Phosphatase $\leq 2,0x$ ULN - Bilirubin $\leq 1,5x$ ULN o Keine Anhaltspunkte für eine klinisch signifikante Abnormalität beim 12-Kanal-EKG an Visite V1 o Asthma Exazerbationen: Bei Patienten mit einer andauernden Exazerbation wurde Visite V2 verschoben bis der Patienten seinen Ausgangsstatus wieder erreicht hat. Falls die 6 Wochen Screening Phase überschritten wurde, wurde der Patient als Run-in Failure bezeichnet. o Keine Änderungen bei der bestehenden Asthmatherapie ohne während der Run-in Phase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie GlaxoSmithKline Unterzeichner des Sponsors Hector Ortega, MD, ScD Leitender Prüfarzt Für Deutschland: Dr. Oliver Kornmann (Frankfurt) Statistischer Analyseplan Robert Price, Statistician, Clinical Statistics, Quantitative Sciences, GSK Isabelle Pouliquen, Director Clinical Pharmacology Modelling and Simulation, Quantitative Sciences, GSK Studienmanagement und Monitoring GlaxoSmithKline Zentrale Auswertung der Laboruntersuchungen Quest Diagnostics Clinical Trials (Heston, Middlesex, UK and Valencia, California, USA) eDiaries und Peak-Flow-Meter PHT Corporation (Charleston, MA, USA) Neutralisierung der Antikörper Alliance Pharma (Malvern, PA, USA) bei GSK Messung der Mepolizumabkonzentration im Plasma Alliance Pharma (Malvern, PA, USA) unter der Aufsicht von DMPK Interpretation des EKGs Biomedical Systems Corporation (St. Louis, MO, USA) Pharmakokinetische Analyse ICON Development Solutions Ltd. (Manchester, UK) unter der direkten Schirmherrschaft von Clinical Pharmacology Modelling and Simulation (CPMS), GSK Studienzentren 119 Studienzentren in 16 Ländern: darunter Argentinien (7), Australien (3), Belgien (4), Kanada (10), Chile (3), Frankreich (8), Deutschland (10), Italien (8), Japan (18), Südkorea (11), Mexiko (1), Russland (4), Spanien (5), Ukraine (5), UK (4), USA (18)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Mepolizumab 100 mg s.c. + Placebo i.v. o Mepolizumab 75 mg i.v. + Placebo s.c. o Placebo i.v. + Placebo s.c. <p>Studienmedikation wurde in 8 Dosen alle 4 Wochen über einen Behandlungszeitraum von 32 Wochen verabreicht.</p>
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	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> o Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> o Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern o Asthma Exazerbationen (Jahresrate), die Hospitalisierung erfordern o Durchschnittliche Veränderung des FEV₁ (Pre-Bronchodilatator) an Woche 32 im Vergleich zu Baseline o Durchschnittliche Veränderung des SGRQs an Woche 32 im Vergleich zu Baseline <p>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> o Durchschnittliche Veränderung des ACQ-5 an Woche 32 im Vergleich zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der Patienten mit einem vom Patienten positiv bewerteten Behandlungseffekt ○ Anzahl der Patienten mit einem vom Klinikarzt positiv bewerteten Behandlungseffekt ○ Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) - Durchschnittliche Veränderung im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des Asthma Symptom Scores im Vergleich zu Baseline ○ Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthma Symptomen - Durchschnittliche Veränderung im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung der morgendlichen PEF-Werte im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des FEV₁ (Post-Bronchodilatator) an Woche 32 im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Studientage mit OCS-Gebrauch wegen Exazerbation ○ Durchschnittliche Dosis von Prednison o.ä. pro Exazerbation ○ Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund einer Asthma Exazerbation ○ Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen ○ Endpunkt Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern ○ Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern ○ Durchschnittliche Veränderung des IgE-Spiegels im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des VAS Scores im Vergleich zu Baseline, bei Patienten mit Nasenpolypen <p>Weitere Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Auftreten unerwünschter Ereignisse ○ Laborchemie und hämatologische Parameter ○ Vitalzeichen (Pulsfrequenz und Blutdruck) ○ 12-Kanal EKG Parameter <p>Weitere Endpunkte: Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Durchschnittliche Veränderung des BDI-II's im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des WPAI-GHs im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Anzahl an Fehltagen in der Schule oder im Beruf <p>Weitere Endpunkte: Pharmakokinetik</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Pharmakokinetische Parameter von Mepolizumab <p>Weitere Endpunkte: Pharmakodynamik</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des Eosinophilen Spiegel im Blut im Vergleich zu Baseline
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es erfolgte keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Kalkulation der Fallzahl erfolgt für den primären Endpunkt. Die Anzahl der Patienten wurde auf 180 randomisierte Patienten gesetzt um mit einer statistischen Power von 90% eine Reduzierung der Exazerbationsrate um 40% der jährlichen Rate von 2,4 im Placebo-Arm zu 1,44 in den Mepolizumab-Armen zu detektieren. Hierbei wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveaus von 5% verwendet. Der Berechnung liegt die Annahme zu Grunde, dass die Anzahl der Exazerbationen pro Jahr negativ binomial verteilt ist (Dispersionsparameter $k=0,8$). Eine 40% Reduktion der Exazerbationsrate wurde in dieser Größenordnung oder höher in älteren Studien und in der Studie MEA112997 (DREAM) beobachtet. Jedoch ist zu beachten, dass eine geringere Reduktion der Exazerbationsrate möglicherweise klinisch signifikant ist. Die Schätzung der jährlichen Exazerbationen von 2,4 im Placebo-Arm und die Schätzung für den Dispersionsparameter von 0,8 basieren auf Ergebnissen der Studie MEA112997 (DREAM). Es wurde weiter angenommen, dass ca. 11% der Patienten ihre Einwilligung zur weiteren Studienteilnahme zurückziehen werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde eine Interimanalyse für die Sicherheit geplant, falls die Anzahl der Patienten mit einem bestätigten Ereignisse in der MEA115588 (MENZA) als auch in der MEA115575 (SIRIUS) ≥ 8 war. Da bei weniger als 8 Patienten ein bestätigtes Ereignis beobachtet wurde, wurde keine Interimanalyse durchgeführt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme wurden die Patienten mittels IVRS (Interactive Voice Response System) in die Studie randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 in die drei Behandlungsarme
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	Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme wurden die Patienten mittels IVRS (Interactive Voice Response System) in die Studie randomisiert. Hierbei handelt es sich um ein durch den Prüfarzt genutztes telefonbasiertes System. Die doppel-blinde Studienmedikation wurde im Einklang mit dem „RAMOS Container Treatment Assignment List (CTAL)“ vorbereitet. Die „RAMOS CTAL“ wurde von GSK als ein unterzeichnetes und kontrolliertes Papierdokument mit dem Zustellungshinweis „persönlich/vertraulich“ versandt. Die „RAMOS CTAL“ wurde an einem sicheren Ort aufbewahrt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste	Die Randomisierung wurde zentral von GSK durchgeführt. Eine Randomisierungsliste wurde elektronisch erstellt, die Randomisierung in die Studie erfolgte elektronisch mittels eines IVRS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem einzelnen Patienten zugeordnet. Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.
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?	Die klinische Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, double-dummy, placebo-kontrollierte parallele Phase III Studie. Alle Studienmedikation wurde doppel-blind verabreicht. Die Prüfarzte, Studienpersonal, Patienten und der Sponsor verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Die double-dummy Technik wurde in der Studie angewandt, da die Erscheinungsform der verabreichten Studienmedikation unterschiedlich war bzw. unterschiedliche Methoden der Verabreichung berücksichtigt werden mussten. Zusätzlich erfolgte die Verabreichung der Studienmedikation im Studienzentrum durch eine dritte, unabhängige Person, die nicht in die Erhebung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte eingebunden war. Personen, die an der Bewertung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte beteiligt waren, blieben über den gesamten Zeitraum verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Bezüglich möglicher Unterschiede zwischen den Interventionen siehe Paragraph 5 und 11a.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen Sekundärer Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern Sekundärer Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung erfordern Die vergleichende Auswertung erfolgte mittels eines GLMs (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Sekundärer Endpunkt: Durchschnittliche Veränderung des FEV ₁ (Pre-Bronchodilatator) an Woche 32 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt für den Studienzeitraum 32 gegenüber Baseline mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Sekundärer Endpunkt: Durchschnittliche Veränderung des SGRQs an Woche 32 im Vergleich zu Baseline Die vergleichende Auswertung erfolgt für den Studienzeitraum 32 gegenüber der Baseline mittels einer ANCOVA unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die primäre Auswertung der Endpunkte erfolgte für die sogenannte „Modified Intent-to-Treat- (mITT) Population. Diese Population wurde definiert durch alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten und entsprechend der tatsächlich verabreichten Studienmedikation ausgewertet wurden. Multiples Testen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auf Grund mehrerer Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen (Mepolizumab 75 mg i.v. vs. Placebo und Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo) wurde ein einseitiger Test nach Hochberg durchgeführt. Um die Vielzahl der Vergleiche von primären und sekundären Endpunktpunkten berücksichtigen zu können, wurde zusätzlich ein hierarchisches Testverfahren herangezogen. Hierbei ist die statistische Inferenz von der statistischen Signifikanz, die bei den vorangegangenen Tests in der vordefinierten Hierarchie erreicht wurde, abhängig. Dieses Vorgehen entspricht der „truncated“ Hochberg Prozedur nach Dimitrienko mit einem Gamma-Parameter von 1.</p> <p>Die hierarchische Ordnung der Endpunkte wurde wie folgt definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen 2) Asthma Exazerbation (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern 3) Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die eine Hospitalisierung erfordern 4) Veränderung des FEV₁ (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline Veränderung des SGRQs (Woche 32) zu Baseline <p>Eine statistische Signifikanz wird erzielt, wenn beide Tests (Mepolizumab 75 mg i.v. vs. Placebo und Mepolizumab 100 mg s.c. vs. Placebo) bei einem Signifikanzniveau von 0,025 statistisch signifikant sind oder wenn ein Test bei einem Signifikanzniveau von 0,0125 statistisch signifikant ist.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den Endpunkt Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen wurden folgende Subgruppenanalysen a priori im Analyseplan aufgeführt und für den Studienbericht der MEA115588 (MENSA) ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Alter (12-17, 18-29, 30-49, 50-64, ≥65 Jahre) o Geschlecht (Männlich; Weiblich) o Gewicht (≤60 kg; >60-≤75 kg; >75-≤90 kg; >90 kg) o Prozentual vorhergesagter FEV₁ (Pre-Bronchodilatator) zu Baseline (≤60%; >60-80%; >80%) o Bisherige Exazerbationen vor Screening (2; 3; 4+) o Region (Europäische Union; USA; Japan; Korea; Süd- und Zentralamerika, Rest der Welt) o Region (Nordamerika; Nordostasien) o Orale Kortikosteroiddauertherapie bei Baseline (Ja; Nein) o Reversibilität bei Screening (Reversibel; Nicht-Reversibel) o Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline (<150 Zellen/mcl; 150- <300 Zellen/mcl; 300- <500 Zellen/mcl; ≥500 Zellen/mcl) o Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening (<150 Zellen/mcl; 150- <300 Zellen/mcl; 300- <500 Zellen/mcl; ≥500 Zellen/mcl) o Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn (Ja; Nein) o Eosinophilenspiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥150/mcl bei Screening (Ja; Nein) o Eosinophilenspiegel im Blut – Einschlusskriterium (≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn; ≥150/mcl bei Screening; ≥300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn und ≥150/mcl bei Screening) o Nasenpolypen bei Screening (Ja; Nein) o Baseline IgE-Konzentration (≤30, >30-≤700, >700 U/ml)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für den Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) – Klinisch signifikante Exazerbationen wurde folgende Subgruppenanalyse für den Studienbericht der MEA115588 (MENSA) ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter (<65; ≥65 Jahre) ○ Bisheriger Gebrauch von Xolair® (Ja; Nein) <p>Für den Endpunkt: Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen wurde folgende Subgruppenanalyse a priori nur im Analyseplan aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ansprechrate auf Xolair® Behandlung <p>Für den Endpunkt SGRQ wurde folgende Subgruppenanalyse a priori im Analyseplan aufgeführt und für den Studienbericht der MEA115588 (MENSA) ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ BDI-II (0-13; 14-19; 20-28; 29-63) <p>Für den Endpunkt FEV₁ (Pre- und Post-Bronchodilatator) wurde folgende Subgruppenanalyse für den Studienbericht der MEA115588 (MENSA) ausgewertet:</p> <p>Eosinophilienspiegel im Blut bei Screening (<150 Zellen/mcl; 150- <300 Zellen/mcl; 300- <500 Zellen/mcl; ≥ 500 Zellen/mcl)</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
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	<p>Randomisierte Patientenpopulation: N=580 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=576 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N=576</p> <p>Placebo i.v. + Placebo s.c. a) n=193 b) n=191 c) n=191</p> <p>Mepolizumab 75 mg i.v. + Placebo s.c. a) n=193 b) n=191 c) n=191</p> <p>Mepolizumab 100 mg s.c. + Placebo i.v. a) n=194 b) n=194 c) n=194</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Placebo i.v. + Placebo s.c. Randomisierte Patienten: n=193 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=12 Ursachen für die Beendigung der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschte Ereignisse: n=4 ○ Fehlende Wirksamkeit: n=1 ○ Entscheidung Arzt: n=2 ○ Entscheidung Patient: n=5

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mepolizumab 75 mg i.v. + Placebo s.c. Randomisierte Patienten: n=193 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=16 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: o Fehlende Wirksamkeit: n=1 o Protokollverletzung: n=3 o Lost to follow-up: n=2 o Entscheidung Arzt: n=1 o Entscheidung Patient: n=9</p> <p>Mepolizumab 100 mg s.c. + Placebo i.v. Randomisierte Patienten: n=194 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=9 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: o Unerwünschte Ereignisse: n=1 o Fehlende Wirksamkeit: n=2 o Lost to follow-up: n=2 o Entscheidung Patient: n=4</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 08. Oktober 2012 Abschluss der Studie: 18. Januar 2014 Für Patienten die nicht an der Open-Label Extension Studie mit einer Dauer von 52 Wochen teilnahmen, erfolgte 12 Wochen ±7 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation eine Follow-Up Visite.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

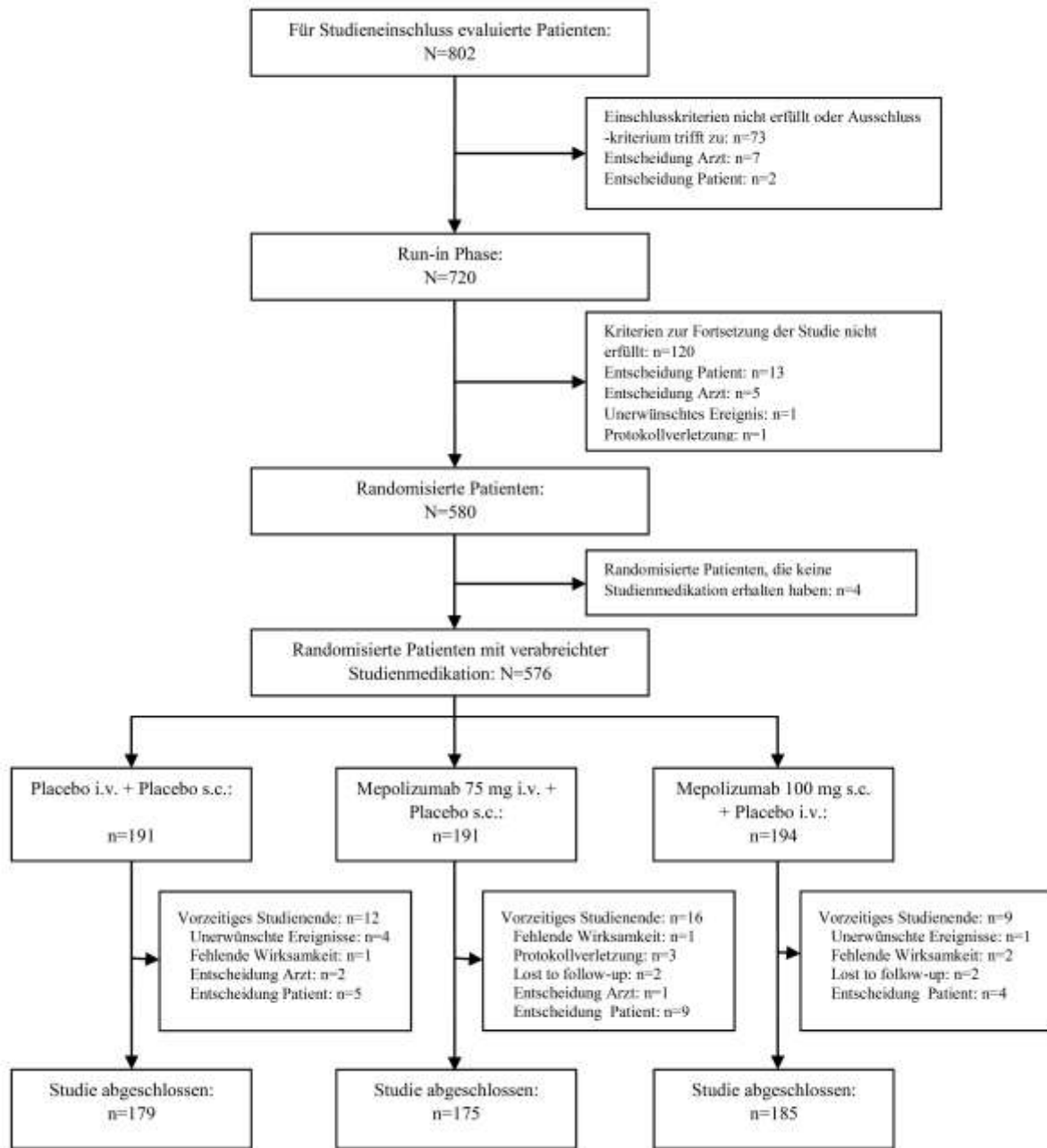


Abbildung 4-108: : Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie MEA115588 (MENZA).

Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZONDA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer festgelegten Benralizumab-Dosis von 30 mg, die subkutan in 2 Dosisregimen (alle 4 Wochen (Q4W) durchweg der Behandlungsphase vs. alle 4 Wochen für die ersten 3 Dosen und danach alle 8 Wochen (Q8W)) bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma gegeben wird, welche hochdosierte inhalative Kortikosteroide/langwirksamen β_2 -Agonisten (ICS-LABA) und orale Kortikosteroide (OCS) mit oder ohne zusätzlichen Asthma-Controllern, erhalten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) Verblindung: doppelt-verblindet Studienhorizont: ca. 28 Wochen Design: dreiarmlig, placebokontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (10. April 2015): <ul style="list-style-type: none"> • Korrektur der Schätzung der Stichprobengröße (<i>Sample Size Estimation</i>), nach Erhalt neuer Information. Dabei wurde, um die Power der Studie zu verbessern, die Stichprobengröße erhöht. Die Anzahl an Studienzentren wurde erhöht um die erhöhte Anzahl an eingeschlossenen Patienten unterzubringen, zudem wurde mehr Zeit zur Rekrutierung der zusätzlichen Patienten erschaffen • Die Lungenfunktion (Bodyplethysmographie): Zielkriterien und Veränderung von der Baseline eosinophilen Blutwerten wechselten von exploratorischen zu sekundären Zielkriterien • Zusätzliche sekundäre Zielkriterien wurden hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> o Anteil Teilnehmer mit 100%iger Reduktion der durchschnittlichen Tagesdosis OCS zur Visite 14 (Woche 28) im Vergleich zur Baseline Dosis an Visite 6 während aufrechterhaltender Asthmakontrolle o Jährliche Rate an Asthmaexazerbationen nach Randomisierung o Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation nach Randomisierung o Zeit bis zur ersten Exazerbation, die eine Hospitalisierung erfordert o Zeit bis zur ersten Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder eine Visite in der Notaufnahme erfordert o Anzahl an Tagen im Krankenhaus aufgrund von Asthma o Durchschnittliche Anzahl an Tagen mit einem oralen Kortikosteroid (angewendet für Exazerbationen) • Die Methodik zur Berechnung der Power, welche unmittelbar Einfluss auf die Analyse des primären Endpunktes nimmt, wurde von einem T-Test zu einem Wilcoxon-Rank-Sum-Test geändert. In Folge dessen, wurde die Methodik zur primären Auswertung des primären Endpunktes von einem ANCOVA Modell zu einem Wilcoxon-Rank-Sum-Test geändert • Der Eosinophilen-Cutpoint für den Einschluss der Teilnehmer wurde auf ≥ 150 Zellen/μL gesenkt und die Stratifizierung nach Eosinophilenzahl (150-299 bzw. $\geq 300/\mu$L) hinzugefügt um die Wirksamkeit von Benralizumab bei der Zielpopulation der pivotalen Studien (Patienten mit ≥ 300 Zellen/μL) beurteilen zu können

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Dieses Amendment stellte klar, dass die Dosistitration zur Visite 8 (Woche 4) begann und, dass diese Visite die einzige Titrationsvisite in der Reduktionsphase war, welche nicht auf einem Protokoll erfassten Set von Baselinedaten basiert, da der Teilnehmer bereits auf einer optimierten OCS-Dosis war • Zusätzliche Spezifizierung der Einschlusskriterien, um die Nachweisanforderungen von Asthma bei Studieneinschluss weiter zu klären und zu definieren • Anpassung der Einschlusskriterien zur Unterstützung der Retention der Patienten und zur Anpassung der Einschlusskriterien an die Zielpopulation, da erwartet wird, dass in der Population der schweren Asthmapatienten diese während der OCS-Optimierungsphase eine Exazerbation erleiden • Anpassung des Wordings der Ausschlusskriterien an das der pivotalen Studien CALIMA und SIROCCO • Anpassung des Wordings des Ausschlusskriteriums und um die minimale Zeit zwischen der Anwendung von systemischen Kortikosteroiden oder der Erhöhung der aufrechterhaltenden OCS-Dosis während der Exazerbation und Studieneinschluss/Unterzeichnung der Einverständniserklärung, zu bestimmen • Anpassung der Ausschlusskriterien, Patienten mit OCS – anderen als Prednison oder Prednisolon – dürfen an der Studie teilnehmen, müssen aber an Visite 1 zu Prednison oder Prednisolon wechseln • Anpassung des Wordings der Ausschlusskriterien, damit dies mit Appendix G einhergeht • Hinzugefügt: Ausschlusskriterium zur weiteren Verdeutlichung, dass Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Spiegel $\geq 2,5 \times$ über dem oberen Grenzwert des Normwertes, einen signifikant abnormalen Befund darstellt, der möglicherweise die Ergebnisse der Studie oder deren Interpretation beeinflussen könnte • Anpassung der Einschlusskriterien: Löschung der Anforderung, dass der Patient auf einer stabilen OCS-Dosis für mindestens einen Monat vor Visite 1 sein muss <p>Amendment 2 (10. Februar 2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass der Datenbankschluss und die für den Studienbericht notwendige Entblindung dann stattfinden, wenn der letzte Patient die Visite zum Behandlungsende oder die Abbruchvisite des Prüfpräparates beendet hat. Wenn zu diesem Zeitpunkt Patienten nicht bereits in die separate Extensionstudie (BORA) übergegangen sind und noch die finalen studienbezogenen Untersuchungen zum <i>Safety Follow-up</i> (Visite 15) beenden müssen, dann werden die Ergebnisse der entsprechenden Untersuchungen separat in einem Addendum zum Studienbericht gelistet
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abgabe einer Einverständniserklärung vor jedem studienbezogenen Vorgehen • Frauen und Männer zwischen 18 und 75 Jahren <ul style="list-style-type: none"> • Gebärfähige Frauen (<i>Women of childbearing potential (WOCBP)</i>) müssen hocheffektive Mittel zur Geburtenkontrolle (bestätigt durch den Prüfarzt) verwenden. Hocheffektive Mittel zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Geburtenkontrolle schließen ein: sexuelle Enthaltung, vasktomierter Sexualpartner, Implanon, weibliche Sterilisation mittels Tubenverschluss, jedes effektive IUD Intrauterinpressar/IUS Levonorgestrel Intrauterinpressar, Depo-Provera™ Injektionen, orale Kontrazeptiva, und Evra-Patch™ oder Nuvaring™. <i>WOCBP</i> müssen zustimmen hocheffektive Verhütungsmethoden, wie oben definiert, beginnend vom Studieneinschluss über die gesamte Studiendauer und innerhalb von 16 Wochen nach letzter Dosis des Prüfpräparates, zu nutzen und müssen zu Visite 1 einen negativen Serum Schwangerschaftstest aufweisen.</p> <p>Nicht-gebärfähige Frauen werden definiert als Frauen, die entweder permanent sterilisiert (Hysterektomie, bilaterale Ovarrektomie oder bilaterale Salpingektomie) oder postmenopausal sind. Frauen gelten als postmenopausal, wenn sie für 12 Monate vor geplantem Datum der Randomisierung ohne einen alternativen medizinischen Grund amenorrhöisch waren. Folgende alters-spezifische Anforderungen wurden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Frauen <50 Jahre wurden als postmenopausal betrachtet, wenn sie nach Einstellung exogener hormoneller Behandlungen und follikelstimulierender Hormonlevel (FSH) im postmenopausalen Bereich für 12 Monate oder länger amenorrhöisch waren ○ Frauen ≥50 Jahre werden als postmenopausal betrachtet, wenn sie nach Einstellung aller exogener hormoneller Behandlungen für 12 Monate oder länger amenorrhöisch waren <ul style="list-style-type: none"> • Alle männlichen Patienten, die sexuell aktiv sind, mussten der Nutzung kontrazeptiver Barrieremethoden (Kondom mit Spermizid) von der ersten Dosis des Prüfpräparates bis 16 Wochen nach der letzten Dosis, zustimmen • Gewicht von ≥40 kg • Periphere Bluteosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/μL bewertet durch das örtliche Labor an Visite 1 • Bekannte ärztliche Diagnose von Asthma, welches für mindestens 12 Monate vor Visite 1 die Behandlung mit einer mittleren bis hohen Dosis ICS (äquivalent zu einer täglichen Gesamtdosis von >250 μg Fluticason-Trockenpulver) und einem LABA bedarf. Äquivalente Dosen zu Fluticason-Trockenpulver finden sich in Appendix E • Dokumentierte Behandlung mit hochdosierten ICS (äquivalent zu einer täglichen Gesamtdosis von >500 μg Fluticasonpropionat Trockenpulverrezeptur) und LABA für mindestens 6 Monate vor Visite 1. ICS und LABA können Teil eines Kombinationsprodukts sein oder durch unabhängige Inhalationsgeräte gegeben werden <ul style="list-style-type: none"> ○ Zur Unterstützung der Einschätzung der Dosis werden die ICS-Äquivalente für hochdosiertes Fluticasonpropionat Trockenpulver, wie durch die GINA Empfehlungen veröffentlicht, in Appendix E gezeigt. ○ Für ICS/LABA Kombinations-präparate wird durch die höchste, im jeweiligen Land zugelassene Dosis zur Erhaltungstherapie dieses ICS Kriterium erfüllt. <p>Chronische OCS-Therapie für mindestens 6 kontinuierliche Monate, welche der Visite 1 unmittelbar vorausgeht. Teilnehmer müssen bei Visite 1 auf einem Dosisäquivalent von 7,5-40 mg/Tag von Prednisolon/Prednison eingestellt sein und für mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung eine stabile Dosis erhalten haben. Zur Unterstützung der Einschätzung der Dosis ist in Appendix H eine <i>Hilfestellung</i> für OCS-Dosisäquivalente enthalten. Patienten müssen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einem Wechsel auf das für die Studie erforderliche Prednison/Prednisolon als ihr orales Kortikosteroid zustimmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmer mit dokumentiertem Scheitern einer OCS-Reduktion innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 müssen nicht die Optimierungsphase während des <i>Run-In</i> durchlaufen. Gescheiterte Versuche einer OCS-Reduktion sind solche, die in einer folgendermaßen definierten, asthmabezogenen klinischen Verschlechterung oder Reduktion der Lungenfunktion, resultieren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prä-Brochodilator (BD) FEV₁ <80% der persönlichen Baseline ○ Morgendliches PEF <80% der persönlichen Baseline ○ Anstieg des nächtlichen Erwachens um >50% der durchschnittlichen persönlichen Baseline ○ Albuterol/Salbutamol Anwendung >4 Hübe/Tag oberhalb der durchschnittlichen persönlichen Baseline ○ Stoßbehandlung (zeitlich begrenzte starke Dosiserhöhung) mit Prednison oder Prednisolon erforderlich, um eine Asthmaexazerbation zu behandeln, die durch Reduktion von Steroiden ausgelöst wird • Zusätzliche Erhaltungsmedikation mit Asthma-Controllern (z.B. LTRAs, Tiotropium, Cromone, Theophyllin), sind erlaubt. 5-Lipoxygenaseinhibitoren (z.B. Zileuton und Roflumilast) sind verboten <p>vorhergesagt an Visite 2 (Woche -8)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthmadiagnose dokumentiert durch entweder: <ul style="list-style-type: none"> ○ Atemwegsreversibilität (FEV₁ ≥12% und 200 mL) gezeigt zur Visite 1, Visite 2 oder Visite 3 durch Verwendung der maximalen post-BD Methode oder ○ dokumentierte Reversibilität in den vorherigen 24 Monaten vor Visite 1 oder ○ Atemwegshyperreagibilität (PC₂₀ FEV₁ Methacholin-Konzentration ≤8mg/mL) dokumentiert in den vorherigen 12 Monaten vor dem geplanten Tag der Randomisierung oder ○ Atemstromschwankungen im klinischen FEV₁ ≥20% zwischen 2 konsekutiven klinischen Visiten dokumentiert innerhalb von 12 Monaten vor dem geplanten Tag der Randomisierung (FEV₁ die während der Exazerbation aufgenommen wurde, sollte nicht für die Kriterien berücksichtigt werden) <p>Anmerkung: Alle Patienten müssen einen Reversibilitätstest vor der Randomisierung durchführen, um die Baseline Charakteristika zu bestimmen</p> <p>Wenn Patienten weder bei Visite 1 noch Visite 2 eine Atemwegsreversibilität zeigen und diese zur Qualifikation des Patienten für die Randomisierung ausschlaggebend ist, sollte das zuständige Zentrum [gegenüber dem Patienten] betonen, dass es gemäß Abschnitt 5.1.3 nötig ist, vor der Visite 3 auf kurz- und langwirksame Bronchodilatoren zu verzichten, um das Einschlusskriterium zu erfüllen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens eine dokumentierte Asthmaexazerbation in den vorherigen 12 Monaten vor dem Tag, an dem die Einverständniserklärung eingeholt wird (bitte berücksichtigen Sie Abschnitt 4.1.1) <p>Einschlusskriterien zur Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur für WOCBP: negativer Urin-Schwangerschaftstest an Visite 6

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Optimierte OCS-Dosis ist mindestens 2 Wochen vor Randomisierung erreicht • Zusätzliche Asthma-Controller-Medikation darf nicht während Run-In/Optimierungsphase initiiert werden (betrifft nicht das Management von Exazerbationen während Run-In/Optimierungsphase) • Mindestens 70% Compliance bezüglich OCS-Einnahme von Visite 1 bis Visite 6 anhand des täglich geführten Asthmatagebuches • Mindestens 70% Compliance bezüglich Basistherapie mit Asthma-Controllern ICS-LABA von Visite 1 bis Visite 6 anhand des Asthmatagebuches • Mindestens 70% (entspricht 10 von 14 Tagen) Compliance bezüglich des täglich geführten Asthmatagebuches (morgendlicher und abendlicher Tagebucheintrag) für den Zeitraum zwischen jeder Studienvisite von Visite 1 bis Visite 6 <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere klinisch bedeutsame pulmonale Erkrankung als Asthma (z.B. aktive Lungeninfektion, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Bronchiektasie, Lungenfibrose, Mukoviszidose, Adipositas-Hypoventilationssyndrom, Lungenkrebs, Alpha 1 Anti-Trypsin Mangel, und Primäre Ciliäre Dyskinesie) oder vorherige gleichzeitige Diagnose mit Lungen- oder anderer systemischer Erkrankung, die mit erhöhter peripherer Eosinophilenzahl (z.B. allergische bronchopulmonare Aspergillose/Mykose, Churg-Strauss Syndrom, Hypereosinophilie-Syndrom) assoziiert ist • Jede Erkrankung, einschließlich, aber nicht begrenzt auf kardiovaskuläre, gastrointestinale, hepatische, renale, neurologische, muskuloskeletale, infektiöse, endokrine, metabolische, hämatologische, psychiatrische oder wesentliche physische Beeinträchtigung, welche nach Meinung des Prüfarztes nicht stabil war und möglicherweise: <p>die Sicherheit der Patienten innerhalb der Studie beeinträchtigen,</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ die Ergebnisse der Studie oder deren Interpretationen beeinflussen, ○ die Fähigkeit des Patienten die gesamte Studiendauer zu absolvieren, erschweren <p>könnte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Allergie oder Reaktion auf die Rezeptur des Prüfpräparates • Bekannte Anaphylaxie auf jegliche Therapie mittels Biologikums • Parasitäre Helmintheninfektion, diagnostiziert innerhalb von 24 Wochen vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend), die entweder nicht mit Standardtherapie behandelt wurde oder nicht auf diese angesprochen hat • Akute obere oder untere Atemwegsinfektionen die Antibiotika oder antivirale Medikamente innerhalb von 30 Tagen vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung oder während der <i>Run-In</i>/Optimierungsphase, erfordern • Jegliche klinisch signifikanten abnormalen Befunde während <i>Run-In</i>/Optimierungsphase bzgl. körperlicher Untersuchungen, Vitalparametern, Hämatologie, klinischer Chemie oder Urinanalyse, welche nach Meinung des Prüfarztes den Patienten durch die Teilnahme an der Studie oder die Ergebnisse der Studie gefährden oder die Fähigkeit des Patienten, die gesamte Studiendauer zu absolvieren, beeinflussen könnte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Jede klinisch signifikante kardiale Erkrankung oder jede EKG-Abnormität, beobachtet während der <i>Run-in</i>/Optimierungsphase, welche nach Meinung des Prüfarztes den Patienten oder die Studiendurchführung gefährden könnte • Bekannter Alkohol- oder Drogen-missbrauch innerhalb von 12 Monaten vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung • Patienten mit positiver Hepatitis B-Oberflächenantigen- oder Hepatitis C-Virus Antikörper Serologie oder mit positiver medizinischer Vorgeschichte für Hepatitis B oder C. Patienten mit bekannter Hepatitis B-Impfung ohne Hepatitis B-Vorerkrankung, konnten eingeschlossen werden • Bekannte Immunschwächekrankheit einschließlich positivem HIV-Test • Gegenwärtiger Raucher oder früherer Raucher mit einer Rauchervergangenheit von ≥ 10 Packungsjahren • Krebsvergangenheit: <ul style="list-style-type: none"> o Patienten, die ein Basalzellkarzinom, lokalisiertes Plattenepithelkarzinom oder Karzinom in situ der Zervix hatten, waren geeignet, wenn die Patienten in Remission waren und die kurative Therapie mindestens 12 Monate vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend), beendet war o Patienten, die andere Malignome hatten, waren geeignet, wenn die Patienten in Remission waren und die kurative Therapie mindestens 5 Jahre vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung beendet war • Anwendung von immunsuppressiver Medikation (einschließlich, aber nicht limitiert auf: Methotrexat, Troleandomycin, Cyclosporin, Azathioprin, intramuskuläres langwirksames Kortikosteroid-Depot oder jede anti-entzündliche Therapie) innerhalb von 3 Monaten vor Datum der eingeholten Einverständniserklärung. Chronisch aufrechterhaltendes OCS für die Asthmabehandlung war erlaubt • Nach Meinung des Prüfarztes klinisch signifikante Asthmaexazerbation, einschließlich derjenigen, welche eine Behandlung mit OCS oder eine Erhöhung der Erhaltungsdosis von OCS erforderten, innerhalb 14 Tage vor dem Datum der Einverständniserklärung • Vorgeschichte mit lebensbedrohlichem Asthma • Asthmakontrolle erreicht bei OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg während Run-In/OCS-Optimierungsphase (Visite 2 bis Visite 6) • Qualifiziert für 3 konsekutive Dosisreduktionen zur Visite 2-4 und erfüllt OCS-Dosisreduktionskriterien zur Visite 5 • Verwendung von anderen oralen Kortikosteroiden als Prednison oder Prednisolon, als Erhaltungstherapie zur Kontrolle von Asthmasymptomen ab Visite 1 und im weiteren Studienverlauf • Behandlung mit Immunglobulin oder Blutprodukten innerhalb von 30 Tagen vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung • Behandlung mit jeglichem vermarkteten (z.B. Omalizumab) oder in der klinischen Prüfung befindlichem Biologikum innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten, je nach dem was länger war, vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung • Erhalt von attenuierten Lebend-impfstoffen innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1 • Erhalt von inaktiven/abgetöteten Impfstoffen (z.B. inaktiver Influenza) war erlaubt, vorausgesetzt, diese lag nicht innerhalb von einer Woche vor/nach irgendeiner Studienvisite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Erhalt eines Prüfpräparates, welches kein Biologikum ist, innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertzeiten vor der erreichten Visite 1, je nach dem was länger war • Zuvor in irgendeiner Benralizumab Studie randomisiert und behandelt • Beginn einer neuen Hyposensibilisierung war innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1 (Woche -10), nicht erlaubt. Hyposensibilisierung, beginnend vor diesem Zeitraum, kann fortgesetzt werden, sofern eine Unterbrechung von 7 Tagen zwischen Immuntherapie und Verabreichung des Prüfpräparates lag • Gegenwärtige Anwendung von jedem oralen oder ophthalmischen nicht-selektiven β-adrenergen Antagonisten (z.B. Propranolol) • Geplante chirurgische Eingriffe während der Durchführung der Studie • Gegenwärtig stillende oder laktierende Mütter • Vorherige Randomisierung in der aktuellen Studie • Gleichzeitiger Einschluss in einer anderen klinischen Studie • AstraZeneca Mitarbeiter, die in der Planung und/oder Durchführung der Studie involviert sind • Mitarbeiter der Studienzentren oder jede andere Person, die in die Durchführung der Studie involviert ist oder direkte Familienmitglieder solcher Personen • Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Spiegel $\geq 2,5 \times$ über dem oberen Grenzwert des Normwertes, bestätigt während der <i>Screening</i>-Phase
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung: Multizentrische Studie durchgeführt in 89 Studienzentren in 12 Ländern.</p> <p>Insgesamt randomisierten 64 der 89 Studienzentren in 12 Ländern mindestens 1 Patienten (Argentinien, Bulgarien, Kanada, Chile, Frankreich, Deutschland, Polen, Südkorea, Spanien, Türkei, Ukraine und USA).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Arm A: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Visite 6-Visite 9:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen ○ <i>Visite 10-Visite 13:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen • Arm B: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Visite 6-Visite 9:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen ○ <i>Visite 10-Visite 13:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 8 Wochen ergänzt durch Placeboinjektion in der dazwischenliegenden Woche 4 • Arm C: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Visite 6-Visite 9:</i> Passendes Placebo, s.c. alle 4 Wochen ○ <i>Visite 10-Visite 13:</i> Passendes Placebo, s.c. alle 4 Wochen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung der OCS-Dosis verglichen mit der Baseline während Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit $\geq 50\%$iger Reduktion in der durchschnittlichen Tages-OCS-Dosis zur Visite 14 verglichen mit der Baseline-Dosis zur Visite 6 während der Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle • Anteil Patienten mit $\geq 25\%$iger Reduktion in der durchschnittlichen Tages-OCS-Dosis zur Visite 14 verglichen mit der Baseline-Dosis zur Visite 6 während der Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit 100%iger Reduktion in der durchschnittlichen Tages-OCS-Dosis zur Visite 14 verglichen mit der Baseline-Dosis zur Visite 6 während der Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle • Anteil Patienten mit $\leq 5,0$ mg Reduktion in der durchschnittlichen Tages-OCS-Dosis zur Visite 14 verglichen mit der Baseline-Dosis zur Visite 6 während der Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle • Anteil Patienten mit durchschnittlich finaler OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg täglich zur Visite 14 während der Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle • Anteil Patienten mit $\geq 25\%$iger Reduktion zur Baseline und mit finaler OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg täglich während der Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle • Anteil Patienten mit ≥ 1 Asthmaexazerbation während 28-wöchiger Behandlungszeit • Jährliche Rate der Asthmaexazerbationen • Jährliche Rate der Asthmaexazerbationen die mit einem Besuch in der Notaufnahme oder Hospitalisierung verbunden sind • Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation • Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation, die eine Hospitalisierung erfordert • Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation, die eine Hospitalisierung oder einen Besuch in der Notaufnahme erfordert • Anzahl Tage im Krankenhaus aufgrund von Asthma • Anzahl Tage mit eingenommenem OCS wegen Exazerbationen • Veränderung von der Baseline im prä-BD FEV₁ • Veränderung von der Baseline im Morgen- und Abend-PEF • Veränderung von der Baseline in den Asthmasymptom-Scores (Gesamt, Tageszeit, Nachtzeit) • Veränderung von der Baseline in der Anwendung der Notfallmedikation • Veränderung von der Baseline im Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma die eine Behandlung mit Notfallmedikation erfordern • Veränderung von der Baseline im ACQ-6 • Anteil von ACQ-6 definierten <i>Respondern</i> zur Woche 28 • Veränderung von der Baseline im AQLQ(S)+12 • Anteil von AQLQ(S)+12 definierten <i>Respondern</i> zur Woche 28 • PK • ADA • Eosinophile • TLC, RV, VC, IC, FRC <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Laborparameter • Elektrokardiogramm • Körperliche Untersuchung <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eosinophile Vorläuferzellen im Serum • Differentialzellbild im Sputum • Quantifizierung von Zytokinen und Biomarkern im Sputum • Eosinophile Vorläuferzellen im Sputum • Serum Biomarker <p>Erhebungsmethoden und –zeitpunkte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patiententagebuch: Zweimal täglich zu Visite 1 (Einschluss) bis Visite 14 (Studienende) sowie bei Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation • ACQ-6: anhand elektronischem Patiententagebuch von Visite 1 bis Visite 6 (Randomisierung) alle 7 Tage (± 1 Tag), nach Visite 6 alle 2 Wochen (± 1 Tag) bis Visite 14 • AQLQ(S)+12: anhand elektronischem Patiententagebuch von Visite 1 bis Visite 6 (Randomisierung) alle 7 Tage (± 1 Tag), nach Visite 6 alle 4 Wochen (± 1 Tag) bis Visite 14 • Screening prä-BD Lungenfunktion: Zur Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 (Ende der Behandlung) sowie zum <i>Follow-up</i>, bei Abbruch der Studienmedikation und außerplanmäßig • Screening post-BD Lungenfunktion: Woche 0, 10 28 (Ende der Behandlung) und zum <i>Follow-up</i>, bei Abbruch der Studienmedikation und außerplanmäßig • Asthmaexacerbation: Zu Visite 2-14 sowie bei Abbruch der Studienmedikation und außerplanmäßig • OCS-Dosisreduktion: während der Reduktionsphase der Studie ZONDA, welche sich an eine 4-wöchige OCS-Optimierungsphase und eine darauffolgende 4-wöchige Induktionsphase anschließt. Daher beginnt die OCS-Dosisreduktion an Woche 4 und läuft in einem 4-wöchigen Intervall bis Woche 24 • UE: Erhebung während der <i>on-treatment</i> Phase
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b. Ansonsten keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Basis für die Fallzahlbestimmung ist eine Simulation, welche die OCS-Reduktions-daten, der Steroidreduktionsstudie mit Mepolizumab (SIRIUS) berücksichtigte. Diese Datensätze zeigten eine mediane prozentuale Reduktion von 50% in der aktiven Behandlungsgruppe im Vergleich zu einer 0% Reduktion in der Placebogruppe.</p> <p>Auf Basis dieser Fallzahlschätzung werden 70 Teilnehmer pro Behandlungsarm benötigt, um einen Unterschied in der prozentualen Reduktion der OCS-Dosis zwischen jeder Benralizumab-Gruppe und Placebo-Gruppe mit 86% Power und unter Anwendung eines <i>Wilcoxon-Rank-Sum-Tests</i> mit zweiseitigem 5%-igen Level aufzudecken.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es fanden keine Zwischenanalysen statt. Auch ein vorzeitiger Studienabbruch wurde nicht vorgenommen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung der Randomisierung mittels: <ul style="list-style-type: none"> • Eosinophilen Levels (≥ 150 bis < 300 vs. ≥ 300 Zellen/μL) • Land/Region <p>Randomisierungsnummern wurden als Blöcke gruppiert. Sobald ein Stratum gefüllt war, wurden Teilnehmer, die in das Stratum fielen, nicht randomisiert und von der Studie ausgeschlossen.</p>
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	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS.
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?	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS.
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) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Wilcoxon-Rank-Sum-Test</i> zum Vergleich der prozentualen Reduktion der OCS-Dosis zur Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ermittlung der medianen prozentualen Reduktion inkl. 95%-KI und p-Werten mittels asymptotischer <i>Hodges-Lehmann</i> Schätzung (<i>asymptomatic Hodges-Lehmann estimation</i>) • Zusätzliche Auswertung für die Subgruppe von Patienten mit Baseline Bluteosinophilenzahlen von $\geq 300/\mu\text{L}$ • Darstellung der prozentualen Reduktion nach Bluteosinophilenzahlen zur Baseline ($\geq 150\text{-}299/\mu\text{L}$, $300\text{-}450/\mu\text{L}$, und $>450/\mu\text{L}$) und nach Visite • Sensitivitätsanalyse zur Evaluierung der prozentualen OCS-Reduktion in Kategorien mittels <i>Proportional-Odds</i>-Modell. Darstellung von Proportional Odds Ratios, 95%-KI und zweiseitige p-Werten <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> Test zur Analyse des Anteils von Patienten mit OCS-Reduktion der definierten Kategorien • Negatives binomiales Modell für jährliche Asthmaexazerbationsraten inkl. der Kovariationen: Behandlungsgruppe, Region und Anzahl an Exazerbationen im Jahr vor der Studie • <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell für <i>Time-to-Event</i>-Analysen (Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation) inkl. der Kovariationen: Behandlungsgruppe, Region und Anzahl an Exazerbationen im Jahr vor der Studie • MMRM-Analyse zur Auswertung der Veränderungen zur Baseline bzgl.: <ul style="list-style-type: none"> ○ prä-BD FEV1 ○ Gesamtscore der Asthmasymptome, sowie Tages- und Nachtscore ○ Einsatz von Notfallmedikation ○ Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma, die eine Behandlung mit Notfallmedikation erfordern ○ morgendlichen und abendlichen PEF ○ ACQ-6 ○ AQLQ(s)+12 • <i>Responder</i>-Variablen für ACQ-6 und AQLQ(s)+12 wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlung, Region und Baselinewert analysiert • Veränderungen zur Baseline in TLC, RV, VC, IC und FRC wurden für die Teilpopulation von Patienten, die in die Sputum-Substudie eingeschlossen waren, deskriptiv nach Behandlungsgruppe dargestellt • Prozentuale Veränderung der Bluteosinophilenzahl zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels MMRM-Analyse ermittelt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Alter (<18, $\geq 18\text{-}65$ und ≥ 65 Jahren) • Region (Asien, Zentral- und Ost-Europa, West-Europa und Türkei, Europäische Union, Nord-Amerika, RoW) • BMI (≤ 35, >35 kg/m²) • Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr (2, 3, ≥ 4 Exazerbationen) • OCS-Dosis zur Baseline (≤ 10 mg, >10 mg) <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der von der Baseline ausgehenden prozentualen Reduktion der finalen OCS-Dosis bei aufrechterhaltender

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Asthmakontrolle. Hierbei werden diejenigen Patienten hinzugenommen, die eine Exazerbation an oder vor Visite 6 erfuhren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusätzlich wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, welche die prozentuale Reduktion in den Kategorien der OCS-Dosen bewertet. Hierzu wird ein <i>Proportional-Odds</i>-Modell verwendet und die Behandlungsgruppe, Region und optimierte Baseline OCS-Dosis kontrolliert <p>Die Ergebnisse der Analysen werden mittels <i>Proportional Odds Ratios</i> zusammen mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für jedes aktive Dosisregime gegenüber Placebo gezeigt.</p> <p>Die gesamte Kortikosteroid-Exposition, ohne Rücksicht auf den Verabreichungsweg oder -grund, wird über den Zeitraum der Behandlung zusammengefasst.</p>
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 wurden	<p>a) Gesamt: n=220</p> <p>A: n=72 (Q4W) B: n=73 (Q8W) C: n=75 (Placebo)</p> <p>b) Gesamt: n=220</p> <p>A: n=72 (Q4W) B: n=73 (Q8W) C: n=75 (Placebo)</p> <p>c) Gesamt: n=220</p> <p>A: n=72 (Q4W) B: n=73 (Q8W) C: n=75 (Placebo)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Behandlung abgebrochen: n=13 (5,9%): Verteilung der Teilnehmer war zwischen den Gruppen ähnlich. Gründe für den Abbruch der Behandlung waren insgesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n=5 (2,3%) • Teilnehmerentscheidung: n=5 (2,3%) • Entwicklung von studien-spezifischen Abbruchskriterien: n=2 (0,9%) • Andere: n=1 (0,5%) <p>10 von 13 Teilnehmern, die die Behandlung abgebrochen haben, brachen auch die Studie ab. 3 Teilnehmer, welche die Behandlung abgebrochen haben, beendeten die Studie.</p> <p>Studie abgebrochen: n=11 (5,0%)</p> <p>Der Anteil der Teilnehmer, die die Studie abgebrochen haben, war zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Gründe für den Abbruch der Studie waren insgesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmerentscheidung: n=5 (2,3%) • Tod: n=2 (0,9%) • Entwicklung von studien-spezifischen Rückzugskriterien: n=2 (0,9%) • UE: n=1 (0,5%) • <i>Lost to Follow-up</i>: n=1 (0,5%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 28. April 2014 Letzte Visite des letzten Teilnehmers: 08. August 2016 Studienende: Die Studie ist beendet, der Abschluss erfolgte gemäß Prüfplan Datenbankschluss: 29. September 2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Abschluss der Studie nach Prüfplan

a: nach CONSORT 2010.

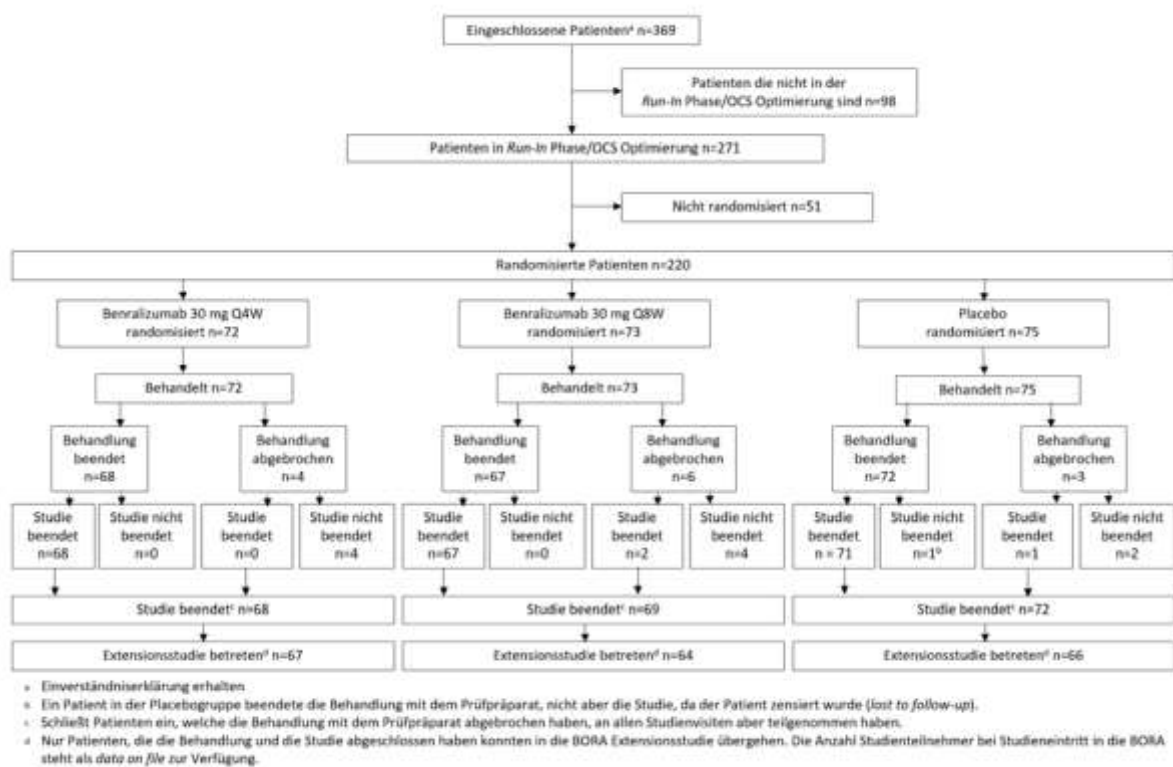


Abbildung 4-109: : Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie ZONDA

Tabelle 4-167 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEA115575 (SIRIUS).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung des Effektes von Mepolizumab 100 mg s.c. im Vergleich zu Placebo, bei der Reduktion der begleitenden Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (OCS). Dabei wurde bei Patienten mit schwerem, refraktärem eosinophilen Asthma, Mepolizumab 100 mg s.c. und Placebo als zusätzliche Komponenten einer bereits bestehenden Asthmatherapie gegeben.</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Mepolizumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma.</p> <p>Primäre Fragestellung Innerhalb der Studie sollte geprüft werden, ob durch die zusätzliche Gabe von Mepolizumab, die mit schweren Nebenwirkungen vergesellschaftete Gabe von oralen Steroiden, in einen Zeitraum von 4 Wochen nach einer Behandlung von 20 Wochen, unter Erhaltung der Asthmakontrolle reduziert werden konnte.</p> <p>Sekundäre Fragestellungen Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Mepolizumab versus Placebo über einen Behandlungszeitraum von 20 Wochen, bei Patienten mit schwerem refraktärem Asthma mit erhöhtem Eosinophilenspiegel im Blut, in Bezug auf ihre Asthmasymptomatik, Lungenfunktion, Exazerbationsrate und Lebensqualität, die mittels St. George's Respiratory Questionnaire erhoben wurde.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, parallele Phase III Studie.</p> <p>In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem refraktärem Asthma mit erhöhten Eosinophilenspiegel im Blut, die eine regelmäßige Zusatzbehandlung mit oralen Steroiden benötigten. Die Studie bestand aus 4 Phasen, wobei der Behandlungszeitraum, dem die Optimierungsphase voraus ging, 24 Wochen betrug:</p> <ol style="list-style-type: none"> Optimierung der OCS-Dosierung (3 bis 8 Wochen) Während dieser Phase wurden die Patienten vor dem Start der Studienmedikation auf die niedrigste effektive OCS-Dosierung eingestellt. Die Titration (erhöhen oder verringern) der OCS-Dosierung erfolgte nach einem im Protokoll vorgegebenen Schema und wurde durch die tägliche Erhebung des ACQs mittels eDiary kontrolliert. Nach Erreichen der optimierten OCS-Dosierung, mussten die Patienten vor der Randomisierung 2 Wochen lang mit dieser konstant gehaltenen Dosierung behandelt werden. Einführung der Studienmedikation (4 Wochen) Nach dem Ende der Optimierungsphase wurden die Patienten randomisiert und unter konstanter Dosierung von OCS und Asthamedikation, mit der Studienmedikation behandelt. Reduktion der oralen Kortikosteroide (16 Wochen) Die Verringerung der OCS-Dosierung erfolgte nach den für diese Phase im Protokoll vorgegebenen Regeln und wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nur ausgesetzt falls der Patient die im Protokoll dafür vorgegebenen Kriterien erfüllte.</p> <p>4. Erhaltungsphase (4Wochen) Während der Erhaltungsphase, nach der letzten Gabe der Studienmedikation, fanden keine weiteren Änderungen der OCS-Dosierung mehr statt.</p> <p>Patienten, die die Randomisierungskriterien erfüllten, wurden nach der "OCS-Optimierungsphase" von 3 bis 8 Wochen, im Verhältnis 1:1 in die parallelen Behandlungsarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Mepolizumab 100 mg s.c. alle 4 Wochen o Placebo (Kochsalzlösung 0,9%) s.c. alle 4 Wochen <p>eingeschlossen.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurden die Patienten bezüglich der Dauer ihrer Vorbehandlung mit OCS (≥ 5 Jahre und < 5 Jahre) stratifiziert.</p> <p>Geeignete Patienten, die die Kriterien im Protokoll erfüllten, wurden direkt nach der Erhaltungsphase mit der abschließenden Visite an Woche 24, in die anschließende Open-Label Extension Studie MEA115661 aufgenommen. Für Patienten die nicht an der Open-Label Extension Studie MEA115661 teilnahmen, folgte 12 Wochen (± 7 Tage) nach der letzten Gabe der Studienmedikation an Woche 20 (Ende der Reduktionsphase), eine Follow-Up Visite (Woche 32) mit der die Studie für diese Patienten abgeschlossen wurde.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01 vom 16. August 2012</p> <p>Alle mit diesem Amendment eingeführten Änderungen wurden vor dem Screening des ersten Patienten am 29 Oktober 2012 umgesetzt und hatten keine Auswirkungen auf die geplanten Studienabläufe oder auf die Interpretation der Studienergebnisse.</p> <p>Folgend die wichtigsten Änderungen zur exakteren Erläuterung und Präzisierung, sowie zur punktuellen Erweiterung der Vorgaben des Protokolls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung des relevanten Auswertungszeitraumes für den primären Endpunkt und einen sekundären Endpunkte (FEV1 Post-Bronchodilatator) • Zusätzliche Aufnahme der Bedingung der Asthmakontrolle für den primären Endpunkt und einen sekundären Endpunkt (prozentuale OCS-Reduktion). • Verschiebung von 5 sekundären Endpunkten zu „andere Endpunkte“. • Zusätzliche Anleitungen zum Vorgehen beim Auftreten von Exazerbationen in den unterschiedlichen Studienphasen. • Erweiterung und Präzisierung der Definition von klinisch signifikanten Exazerbationen. • Erweiterung und Präzisierung von einzelnen Ein- und Ausschlusskriterien und Randomisierungs-kriterien. • Zusätzliche Datenerhebung und erweiterte Dokumentation im Rahmen der unerwünschten Ereignisse für kardiovaskuläre Vorgeschichte bzw. Ereignisse mit Angabe der zeitlichen Fristen. • Erweiterte Dokumentation im Rahmen der unerwünschten Ereignisse für Todesfälle mit Angabe der zeitlichen Fristen. <p>Darüber hinaus wurden typografische und formelle Fehler korrigiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Schriftliche Einwilligungserklärung ○ Alter ≥ 12 Jahren an Visite 1 und ein Gewicht ≥ 45 kg ○ Bedarf an regelmäßiger Behandlung (gut dokumentiert) mit systemischen Kortikosteroiden in den letzten 6 Monaten vor Visite 1 und einer stabilen OCS-Dosis in den letzten 4 Wochen vor Visite 1. Die Dosierung an Visite 1 muss 5,0 bis 35 mg/Tag Prednisolon oder Äquivalent betragen. Die Patienten müssen einem Wechsel ihrer OCS-Medikation auf das für die Studie vorgeschriebene Prednison/Prednisolon und dessen Einnahme während der Studie gemäß Protokoll zustimmen. ○ Regelmäßige Behandlung (gut dokumentiert) mit hoch dosierten ICS in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 ○ Alter ≥ 18 Jahren: ICS-Dosis ≥ 880 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder vergleichbares; Bei ICS/LABA Kombinationspräparaten erfüllt die höchste im jeweiligen Land zugelassene Erhaltungsdosis dieses Kriterium. ○ Alter 12-17 Jahren: ICS-Dosis ≥ 440 mcg/Tag Fluticasonpropionat oder vergleichbares - mit oder ohne Fortführen der OCS-Behandlung; Bei ICS/LABA Kombinationspräparaten erfüllt die mittlere im jeweiligen Land zugelassene Erhaltungsdosis dieses Kriterium. ○ Behandlung mit einer zusätzlichen Kontrollmedikation für mindestens 3 Monate oder ein dokumentiertes Nichtansprechen bei einer zusätzlichen Kontrollmedikation innerhalb von 3 aufeinanderfolgenden Monaten, während der letzten 12 Monate vor Visite 1. ○ Diagnose von eosinophilen Asthma oder eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von eosinophilen Asthma gemäß Randomisierungskriterien 2 und 3. ○ Geschlecht: männlich oder weiblich (Frauen im gebärfähigem Alter nur, wenn sie zustimmen, während der Studie und bis 4 Monate nach der letzten Einnahme der Studienmedikation, eine akzeptable Verhütungsmethode zu verwenden) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Raucher und ehemalige Raucher mit ≥ 10 Packungsjahren ○ Sonstige, klinisch bedeutende Erkrankungen der Atemwege neben Asthma ○ Aktuellen malignen Tumor oder Vorgeschichte mit malignem Tumor mit einer Remission weniger als 12 Monate vor dem Screening ○ Lebererkrankung ○ Nicht stabil eingestellte, schwere oder klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung ○ Sonstige derzeitige oder frühere klinisch signifikante Erkrankungen wie endokrine, autoimmunologische, metabolische, neurologische, hepatische, hämatologische, oder andere Körpersystem Anomalitäten, die nicht stabil eingestellt waren ○ Andere Erkrankungen, die einen erhöhten Eosinophilen Spiegel im Blut verursachen (hypereosinophiles Syndrom einschließlich das Churg-Strauss-Syndrom oder eosinophilen Ösophagitis); Parasitenbefall in den letzten 6 Monaten vor Visite 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ EKG-Auswertung: QTc(F) \geq450 ms oder QTc(F) \geq480 ms mit Schenkelblock ○ Immunschwäche ○ Behandlung mit Omalizumab (Xolair®) innerhalb der letzten 130 Tage vor Visite 1 ○ Behandlung von Entzündungserkrankung mit monoklonalen Antikörpern (andere als Xolair®) innerhalb 5 Halbwertszeiten vor Visite 1 ○ Behandlung mit einer anderen Studienmedikation (auch neue Zusammensetzungen von bereits vermarkteten Produkten) innerhalb von höchstens 30 Tagen oder 5 terminalen Halbwertszeiten des Wirkstoffes vor Visite 1 ○ Allergie/Intoleranz gegenüber einem monoklonalen Antikörpern oder biologischen Wirkstoffen ○ Schwangerschaft/Stillen ○ Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb der letzten zwei Jahre vor Visite 1 ○ Bekannte Hinweise auf mangelnde Adhärenz bezüglich Kontrollmedikation und / oder mangelnde Fähigkeit, ärztlichen Anweisungen zu folgen. ○ Frühere Teilnahme an Studien mit Mepolizumab und Behandlung mit der Studienmedikation einschließlich Placebo <p>Re-Screening von Personen war nur mit der Zustimmung des medizinischen Monitors erlaubt.</p> <p>Randomisierungskriterien: Am Ende der Optimierungsphase mussten folgende Kriterien von den Studienteilnehmer erfüllt sein, um randomisiert zu werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Erreichen einer stabilen OCS-Dosierung während der Optimierungsphase (Über 2 Wochen vor der Randomisierung eine gleichbleibende OCS-Dosierung zwischen 5,0 und 35 mg/Tag) ○ FEV1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter \geq18 Jahren an Visite 1, Visite 2 oder Visite 3: $<$80% des erwarteten Sollwertes (Prä-Bronchodilatator) ○ Alter 12-17 Jahren an Visite 1, Visite 2 oder Visite 3: $<$90% des erwarteten Sollwertes (Prä-Bronchodilatator) oder ein FEV1/FVC Ratio $<$0,8 ○ Eosinophile Entzündung der Atemwege mit ○ Erhöhtem Eosinophilenspiegel im Blut von \geq300/mcl in den letzten 12 Monaten vor Visite 3, der in Zusammenhang mit Asthma steht ○ Erhöhtem Eosinophilenspiegel im Blut von \geq150/mcl zwischen Visite 1 und Visite 3, der in Zusammenhang mit Asthma steht ○ Asthma, dokumentiert durch: ○ Reversibilität der Atemfunktion (FEV1 \geq12% und 200 ml) an Visite 1, Visite 2 oder Visite 3 ODER dokumentiert in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn ODER ○ Bronchialer Hyperreaktivität (Methacholin: PC₂₀ $<$8°mg/ml, Histamin: PD₂₀ $<$7,8 μmol, Mannitol: Abfall des FEV1 gemäß der Fachinformation) in den letzten 12 Monaten vor Visite 3 ODER ○ Schwankungen des FEV1 um \geq20% zwischen zwei aufeinander folgenden Krankenhausbesuchen dokumentiert in den letzten 12 Monaten vor Visite 3 ODER ○ Schwankungen des täglich gemessenen Peak Flows um $>$20% an mindestens 3 Tagen während der Optimierungsphase

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Einnahme der OCS-Medikation wie vorgeschrieben an mindestens 10 von 14 Tagen ○ Vollständiges Ausfüllen des eDiarys (Symptome, Notfallmedikation, PEF Messung) an mindestens 4 der letzten 7 Tage unmittelbar vor Visite 3 ○ Keine Anhaltspunkte für klinisch signifikante Anomalien bei der hämatologischen, biochemischen oder Urinuntersuchung ○ Keine Diagnose von Hepatitis B ○ Leberfunktionstest an Visite 1 -Alanin-Aminotransferase <2x ULN (Obere Grenze des Normalbereichs) - Aspartat-Aminotransferase <2x ULN - Alkaline Phosphatase ≤2,0x ULN - Bilirubin ≤1,5x ULN ○ Keine Anhaltspunkte für eine klinisch signifikante Auffälligkeit beim 12-Kanal-EKG an Visite 1
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie GlaxoSmithKline Unterzeichner des Sponsors Hector Ortega, MD, ScD Leitender Prüfarzt Dr. med. Oliver Kornmann, Frankfurt/ Main Statistischer Analyseplan Robert Price, Statistician, Clinical Statistics, Quantitative Sciences, GSK Isabelle Pouliquen, Director Clinical Pharmacology Modelling and Simulation, Quantitative Sciences, GSK Studienmanagement und Monitoring GlaxoSmithKline Zentrale Auswertung der Laboruntersuchungen Quest Diagnostics Clinical Trials (Heston, Middlesex, UK and Valencia, California, USA), Tan Tock Seng Hospital (Singapore, Malaysia) eDiaries und Peak-Flow-Meter PHT Corporation (Charleston, MA, USA) Messung der Immunogenität und der Mepolizumabkonzentration im Plasma Alliance Pharma (Malvern, PA, USA) unter der Aufsicht von DMPK Interpretation des EKGs Biomedical Systems Corporation (St. Louis, MO, USA) Pharmakokinetische Analyse ICON Development Solutions Ltd. (Manchester, UK) unter der direkten Federführung von Clinical Pharmacology Modelling and Simulation (CPMS), GSK Studienzentren 38 Studienzentren in 10 Ländern: darunter Deutschland (8), Frankreich (5), Tschechische Republik (5), USA (5), UK (4), Australien (3), Kanada (3), Niederlande (2), Polen (2), Mexiko (1)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mepolizumab 100 mg s.c. ○ Placebo s.c. Randomisierte Studienmedikation wurde über einen Zeitraum von 24 Wochen alle 4 Wochen verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	<u>Primärer Endpunkt:</u> Prozentuale OCS-Reduktion zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline unter Erhalt der Asthmakontrolle. Die Dosierung zwischen Woche 20 und 24 war definiert als der Mittelwert der täglichen OCS-Dosis die zwischen den Visiten an

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Woche 20 und Woche 24 gegeben wurde. Die Baseline Dosierung ist die nach der Optimierungsphase verschriebene optimierte OCS-Dosierung.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patienten mit einer prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosis von mindestens 50% zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline unter Erhalt der Asthmakontrolle. ○ Anteil der Patienten mit einer Reduktion der täglichen OCS-Dosis auf höchstens 5 mg zwischen Woche 20 und 24 unter Erhalt der Asthmakontrolle. ○ Anteil der Patienten mit vollständiger Reduktion der täglichen OCS-Dosis (komplettes Absetzen von OCS) zwischen Woche 20 und 24 unter Erhalt der Asthmakontrolle. ○ Mediane prozentuale Reduktion der täglichen OCS-Dosis zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline unter Erhalt der Asthmakontrolle. <p><u>Weitere Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Asthma Exazerbationen (Jahresrate) - Klinisch signifikante Exazerbationen ○ Asthma Exazerbationen (Jahresrate), die Hospitalisierung erfordern ○ Asthma Exazerbationen (Jahresrate) die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern ○ Durchschnittliche Veränderung des SGRQs an Woche 24 im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des FEV1 (Prä-Bronchodilatator) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline ○ Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) - Klinisch signifikante Exazerbationen ○ Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung erfordern ○ Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern ○ Durchschnittliche Veränderung des Beck Depression Inventory II (BDI-II) im Vergleich zu Baseline ○ Anzahl der Tage im Krankenhaus wegen Asthma ○ Durchschnittliche Anzahl der Studientage mit OCS-Gebrauch wegen Exazerbation ○ Durchschnittliche Dosis von Prednison (oder Äquivalent) wegen/pro Exazerbationen ○ Durchschnittliche Veränderung des ACQ-5 an Woche 24 im Vergleich zu Baseline ○ Notfallmedikation (Inhalationen pro Studientag) - Durchschnittliche Veränderung im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des Asthmasymptomscores zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline ○ Notfallmedikation (Nächtliches Erwachen wegen Asthmasymptomen) - durchschnittliche Veränderung zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des VAS Scores für nasale Symptome im Vergleich zu Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Durchschnittliche Veränderung der morgendlichen PEF-Werte zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des FEV1 (Post-Bronchodilatator) an Woche 24 im Vergleich zu Baseline ○ Durchschnittliche Veränderung des IgE-Spiegels im Vergleich zu Baseline <p><u>Weitere Endpunkte: Sicherheit und Verträglichkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Auftreten unerwünschter Ereignisse ○ Typische und mit der dauerhaften Einnahme von OCS assoziierte unerwünschte Ereignisse ○ Laborchemie und hämatologische Parameter ○ Vitalzeichen (Veränderungen von Pulsfrequenz und Blutdruck im Vergleich zu Baseline) ○ Blutglukose und Körpergewicht während der 24 wöchigen Behandlung ○ HbA1c während der 24-wöchigen Behandlung ○ 12-Kanal EKG Parameter (mittlere und maximale Veränderungen von QTc(F) und QTc(B) im Vergleich zu Baseline) <p><u>Weitere Endpunkte: Lebensqualität</u></p> <p>Anzahl der Patienten mit einem vom Kliniker positiv bewerteten Behandlungseffekt</p> <p>Anzahl der Patienten mit einem vom Patienten positiv bewerteten Behandlungseffekt</p> <p>Durchschnittlicher WPAI-GH Version 2</p> <p>Fragebogen zur Steroid-Wahrnehmung</p> <p>Durchschnittliche Veränderung der MOS (Medical Outcome Study) Schlafskala im Vergleich zu Baseline</p> <p>Durchschnittliche Anzahl an Fehltagen in der Schule oder im Beruf</p> <p><u>Weitere Endpunkte: Pharmakokinetik</u></p> <p>Plasmakonzentration von Mepolizumab</p> <p><u>Weitere Endpunkte: Pharmakodynamik</u></p> <p>Veränderung des Eosinophilenpiegels im Blut im Vergleich zu Baseline</p> <p><u>Weitere Endpunkte: Immunogenität</u></p> <p>Bestimmung von Anti-Mepolizumab Antikörpern</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Mit dem Amendment 01 vom 16. August 2012 wurden, vor dem Screening des ersten Patienten am 29. Oktober 2012, folgende Änderungen an den Zielkriterien vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung des relevanten Erhebungszeitraumes für den primären Endpunkt, OCS-Reduktion. Der Zeitraum für die Erhebung des primären Endpunktes wurde von Woche „24“ auf Woche 20-24“ präzisiert, um die Datengrundlage für den primären Endpunkt genauer zu beschreiben. • Präzisierung des relevanten Erhebungszeitpunktes für den sekundären Endpunkt, FEV1 (Post-Bronchodilatator). Der nicht genannte Zeitpunkt für die Erhebung dieses sekundären Endpunktes wurde durch die Ergänzung „zu Woche 24“ exakt beschrieben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Aufnahme der Bedingung der Asthmakontrolle für den primären Endpunkt und einen sekundären Endpunkt (prozentuale OCS-Reduktion). Die Ergänzung in der Beschreibung wurde gemacht, um die Bedingung der Asthmakontrolle als Grundlage für die Dosierungsänderungen auch hier explizit zu nennen • Verschiebung von 5 sekundären Endpunkten zu „andere Endpunkte“, um die 												
7	Fallzahl													
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Kalkulation der Fallzahl für den primären Endpunkt erfolgte nach der Methode von Whitehead.</p> <p>Mit einer Anzahl von 60 randomisierten Patienten kann, bei Verwendung eines proportionalen Odds Ratio Modells, ein Odds Ratio von 2,9 zwischen Behandlungs- und Placeboarm, bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% mit einer statistischen Power von 90%, nachgewiesen werden. Dies entspricht, bei einer Rate von 48% der Patienten mit mindestens 50% Reduktion der OCS-Dosierung im Placeboarm, einer Erhöhung des Anteils um 25% auf 73% im Behandlungsarm.</p> <p>Der höchste in früheren Studien gemessene Anteil von Patienten mit einer mindestens 50% Reduktion der täglichen OCS-Dosierung im Placeboarm betrug 48%.</p> <p>Bei dem verwendeten proportionalen Odds Ratio Model stützt sich die Fallzahl auf die Verteilung der Patienten in die vorgegebenen Kategorien für die prozentuale Reduktion der täglichen OCS-Dosierung.</p> <p>Für den Placeboarm wurde der Fallzahlberechnung folgende Verteilung der prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosierung im Vergleich zu Baseline zu Grunde gelegt:</p> <table border="1" data-bbox="639 1285 1227 1603"> <thead> <tr> <th>Prozentuale Reduktion</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥90-100%</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>≥75-<90%</td> <td>16%</td> </tr> <tr> <td>≥50-<75%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>>0-<50%</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>keine Verringerung der OCS-Dosis</td> <td>28%</td> </tr> </tbody> </table>	Prozentuale Reduktion	Placebo	≥90-100%	12%	≥75-<90%	16%	≥50-<75%	20%	>0-<50%	24%	keine Verringerung der OCS-Dosis	28%
Prozentuale Reduktion	Placebo													
≥90-100%	12%													
≥75-<90%	16%													
≥50-<75%	20%													
>0-<50%	24%													
keine Verringerung der OCS-Dosis	28%													
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde keine Interimsanalyse geplant.</p> <p>Ein unabhängiges Daten-Monitoring Komitee (Independent Data Monitoring Committee - IDMC) wurde zur Überwachung der Sicherheit eingesetzt. Beim Auftreten von 8 vom IDMC bestätigten schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen in den beiden Studien MEA115588 (MENZA) und MEA115575 (SIRIUS) sollte eine Meta-Analyse der schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse und der Todesfälle durchgeführt werden. Als nicht bindender Grenzwert um weitere Untersuchungen der Daten durch das IDMC zu veranlassen, wurde ein p-Wert von p<0,01 in einer der beiden Auswertungen bestimmt. Das IDMC sollte dann über Änderungen oder die Beendigung der beiden Studien beraten.</p>												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Zahl von 8 bestätigten schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen wurde nicht erreicht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde zentral mit der validierten Randomisierungssoftware RandAll durch GSK generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung im Verhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme erfolgte in jedem teilnehmenden Land separat und war nach vorangehender Einnahme von OCS stratifiziert.
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	Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral durch GSK. Nach Einverständnis zur Studienteilnahme wurden die Patienten mittels IVRS (Interactive Voice Response System) in die Studie randomisiert. Hierbei handelt es sich um ein durch den Prüfarzt genutztes telefonbasiertes System. Die doppel-blinde Studienmedikation wurde, basierend auf der Randomisierungsliste, im Einklang mit dem „RAMOS Container Treatment Assignment List (CTAL)“ vorbereitet. Die „RAMOS CTAL“ wurde von GSK als ein unterzeichnetes und kontrolliertes Papierdokument mit dem Zustellungshinweis „persönlich/vertraulich“ an einen nicht verblindeten, qualifizierten Empfänger an jeden Studienzentrum versandt. Die „RAMOS CTAL“ wurde dort an einem gesicherten Ort aufbewahrt.
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?	Die Randomisierungsliste wurde zentral mit der validierten Randomisierungssoftware RandAll durch GSK generiert Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem einzelnen Patienten zugeordnet. Die Aufnahme der Patienten in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.
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?	Die klinische Studie war eine multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte parallele Phase III Studie. Alle Studienmedikation wurde doppel-blind verabreicht. Die Prüfarzte und Studienpersonal, die an der Behandlung, der Beurteilung der Zielgrößen und deren Dokumentation beteiligt waren, sowie die Patienten verblieben über den gesamten Studienzeitraum verblindet. Weil die Rekonstitution von Mepolizumab nicht verblindet erfolgen konnte, wurde die Vorbereitung der Studienmedikation durch ein unverblindetes Mitglied des Personals im Studienzentrum, das nicht in die Erhebung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte eingebunden war, durchgeführt. Vor der Verabreichung wurde die Studienmedikation, 100 mg Mepolizumab oder eine identische Menge 0,9% Kochsalzlösung als Placebo, in nicht unterscheidbare 1,0 ml Injektionsspritzen aufgezogen. Die Studienmedikation wurde doppel-blind, für Patient und verabreichenden Prüfarzt verblindet, gegeben.
11b	Falls relevant, Beschreibung der	Die Studienmedikation beider Behandlungsarme wurde subkutan in den Oberarm der Patienten appliziert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Der primäre Endpunkt, die Prozentuale OCS-Reduktion zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline unter Erhalt der Asthmakontrolle wurde für die Auswertung wie folgt kategorisiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 90 - 100% 2. 75 - <90% 3. 50 - <75% 4. >0 - <50% 5. Keine Veränderung oder Zunahme der OCS-Dosis, oder Absetzen der Studienmedikation <p>Der Vergleich von Mepolizumab und Placebo wird als Odds Ratio berechnet und für die ITT Population ausgewertet. Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, werden in der schlechtesten Wirksamkeitskategorie (5) gewertet.</p> <p>Die Auswertung des kategorisierten Endpunktes erfolgt durch ein multinomiales, logistisches, generalisiertes, lineares model mit den unabhängige Variablen Behandlungsarm, Zeitraum des bisherigen OCS-Gebrauchs (<5 Jahre vs. ≥5 Jahre), Region und der OCS-Dosis an Baseline. Als Ergebnis werden das Odds Ratio, der p-Wert und das 95%-Konfidenzintervall dargestellt.</p> <p>Die sekundären Endpunkte Anteil der Patienten mit einer prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosis von mindestens 50%, Reduktion auf höchstens 5 mg und vollständiger Reduktion der täglichen OCS-Dosis, zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline unter Erhalt der Asthmakontrolle werden mittels einer logistischen Regression ausgewertet. Es werden die gleiche unabhängige Variablen wie bei der Analyse des primären Endpunktes verwendet.</p> <p>Für die Auswertung der medianen prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosis zwischen Woche 20 und 24 im Vergleich zu Baseline unter Erhalt der Asthmakontrolle wurde ein, mit dem Stratifizierungsparameter Zeitraum des bisherigen OCS-Gebrauchs, adjustierter, Wilcoxon Rangsummen Test durchgeführt und der p-Wert des Tests dargestellt.</p> <p>Die sekundären Endpunkte werden als Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes betrachtet, daher wird keine Adjustierung für mehrfaches Testen vorgenommen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt wurden folgende weiteren Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung basierend auf der Per-Protokoll Population • Auswertung der ITT Population basierend auf der Behandlung zu der die Patienten randomisiert wurden • Auswertung der ITT Population für die Patienten die die Studie vorzeitig abgebrochen haben mit dem letzten vorliegenden Wert für die OCS Reduktion in die Auswertung eingegangen sind • A priori geplante Subgruppenanalysen mit den Subgruppen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Region (Europäische Union; Rest der Welt) ○ Eosinophilenspiegel im Blut zu Baseline (<150 Zellen/mcl; 150-<300 Zellen/mcl; 300-<500 Zellen/mcl; ≥500 Zellen/mcl)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Eosinophilen Spiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥ 300/mcl in den 12 Monaten vor Studienbeginn (Ja; Nein); <ul style="list-style-type: none"> ○ Eosinophilen Spiegel im Blut bei Screening – Einschlusskriterium: ≥ 150/mcl bei Screening (Ja; Nein) ○ Zeitraum des bisherigen OCS-Gebrauchs (<5 Jahre; ≥ 5 Jahre) • Nicht a priori geplante Subgruppenanalysen mit den Subgruppen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Geschlecht (Männlich; Weiblich) ○ Gewicht (≤ 75kg; >75kg) ○ Baseline OCS-Dosis (5 mg-<10 mg; 10 mg-<15 mg; ≥ 15 mg)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
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	Randomisierte Patientenpopulation: N=135 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N=135 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N=135 Placebo s.c. a) n=66 b) n=66 c) n=66 Mepolizumab 100 mg s.c. a) n=69 b) n=69 c) n=69
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Placebo s.c. Randomisierte Patienten: n=66 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=4 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschte Ereignisse: n=3 ○ Entscheidung Patient: n=1 Mepolizumab 100 mg s.c. Randomisierte Patienten: n=69 Anzahl Patienten, die die Studie vorzeitig beendet haben: n=3 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Unerwünschte Ereignisse: n=3
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 29. Oktober 2012 Abschluss der Studie: 12. Dezember 2013 Für Patienten die nicht an der Open-Label Extension Studie mit einer Dauer von 52 Wochen teilnahmen, erfolgte 12 Wochen ± 7 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation eine Follow-Up Visite.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

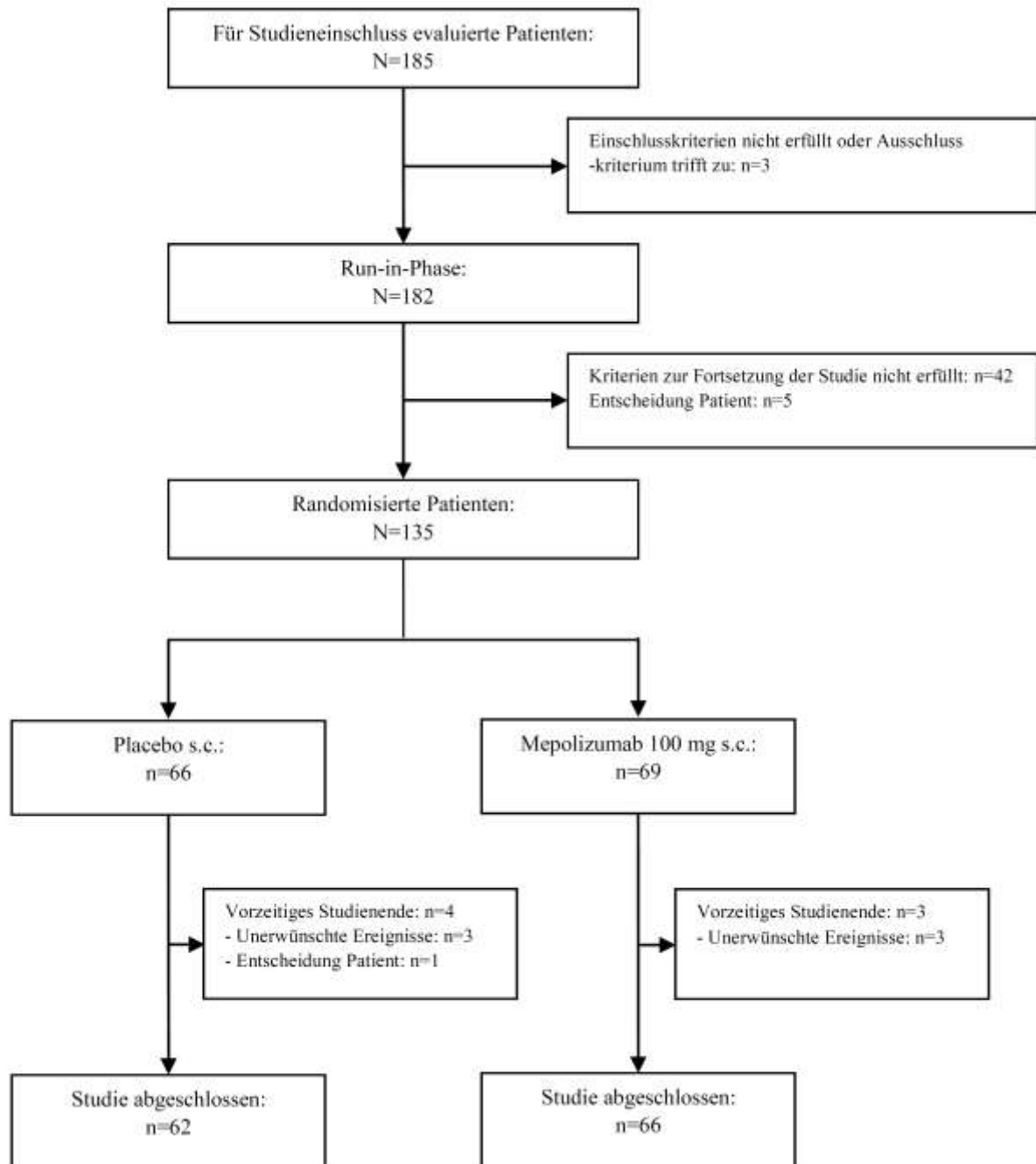


Abbildung 4-110: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie MEA115575 (SIRIUS).

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 die Bögen 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 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie DRI12544

Studie: DRI12544 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate dupilumab in patients with moderate to severe uncontrolled asthma; STUDY NUMBER: DRI12544 Report Date: 24-Feb-2016	CSR
Clinical Study Report Addendum A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate dupilumab in patients with moderate to severe uncontrolled asthma Addendum Date: 15-Sept-2017	CSR Addendum
Clinical Study Protocol A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate dupilumab in patients with moderate to severe uncontrolled asthma Date: 14-Mar-2013	CTP
Clinical Study Protocol Amendment No. 1 A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate dupilumab in patients with moderate to severe uncontrolled asthma Date: 08-Nov-2013	CTP Amendment

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:

 Bei der Studie DRI12544 handelt es sich um eine randomisierte Studie.

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:

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:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität** _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit der Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In dieser Studie ist die Safety-Population äquivalent mit allen Patienten, die eine Behandlung erhielten, da kein Patient ohne Randomisierung behandelt wurde. Daraus ergibt sich kein Hinweis auf eine relevante Verzerrung.
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Asthmaexazerbationen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Lungenfunktion _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: LOAC-Ereignisse _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Notfallmedikation_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Nächtliches Erwachen _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Asthmasymptomscore _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: EQ-5D VAS _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: ACQ _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: AQLQ _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit der Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In dieser Studie ist die Safety-Population äquivalent mit allen Patienten, die eine Behandlung erhielten, da kein Patient ohne Randomisierung behandelt wurde. Daraus ergibt sich kein Hinweis auf eine relevante Verzerrung.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBERTY ASTHMA QUEST (EFC13579)

Studie: LIBERTY ASTHMA QUEST (EFC13579) _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with persistent asthma; Clinical Study Report; STUDY NUMBER: EFC13579; STUDY NAME: LIBERTY ASTHMA QUEST Report Date: 04-Dec-2017	CSR
Clinical Study Report Addendum A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with persistent asthma; Clinical Study Report; STUDY NUMBER: EFC13579; STUDY NAME: LIBERTY ASTHMA QUEST Report Date: 11-May-2018	CSR Addendum
Clinical Study Protocol A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with persistent asthma Date: 21-May-2015	CTP
Clinical Study Protocol Amendment No. 4 A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with persistent asthma Date: 26-May-2017	CTP Amendment

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:

Bei der Studie DRI12544 handelt es sich um eine randomisierte Studie.

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:

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:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität_____

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit der Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In dieser Studie ist die Safety-Population äquivalent mit allen Patienten, die eine Behandlung erhielten, da kein Patient ohne Randomisierung behandelt wurde. Daraus ergibt sich kein Hinweis auf eine relevante Verzerrung.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Asthmaexazerbationen

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Lungenfunktion _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: LOAC-Ereignisse _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Notfallmedikation _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Nächtliches Erwachen _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Asthmasymptomscore _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: EQ-5D VAS _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: ACQ _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: AQLQ _____

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
_____**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit der Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In dieser Studie ist die Safety-Population äquivalent mit allen Patienten, die eine Behandlung erhielten, da kein Patient ohne Randomisierung behandelt wurde. Daraus ergibt sich kein Hinweis auf eine relevante Verzerrung.
_____**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VENTURE (EFC13691)

Studie: VENTURE (EFC13691) _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with severe steroid dependent asthma; Clinical Study Report STUDY NUMBER: EFC13691; STUDY NAME: LIBERTY ASTHMA VENTURE Report Date: 13-Dec-2017	CSR
Clinical Study Report Addendum A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with severe steroid dependent asthma; Clinical Study Report STUDY NUMBER: EFC13691; STUDY NAME: LIBERTY ASTHMA VENTURE Report Date: 13-Apr-2018	CSR Addendum
Clinical Study Protocol A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with severe steroid dependent asthma Date: 07-Jul-2015	CTP
Clinical Study Protocol A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with severe steroid dependent asthma Date: 30-Jan-2017	CTP Amendment

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:

Bei der Studie DRI12544 handelt es sich um eine randomisierte Studie.

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:

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:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität** _____**9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.
_____**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit der Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In dieser Studie ist die Safety-Population äquivalent mit allen Patienten, die eine Behandlung erhielten, da kein Patient ohne Randomisierung behandelt wurde. Daraus ergibt sich kein Hinweis auf eine relevante Verzerrung.
_____**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben 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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: OCS-Reduktion _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Asthmaexazerbationen_____

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Lungenfunktion _____

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Notfallmedikation _____

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Nächtliches Erwachen_____

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Asthmasymptomscore _____

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: EQ-5D VAS _____

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: ACQ _____

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: AQLQ _____

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse _____

9. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit der Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In dieser Studie ist die Safety-Population äquivalent mit allen Patienten, die eine Behandlung erhielten, da kein Patient ohne Randomisierung behandelt wurde. Daraus ergibt sich kein Hinweis auf eine relevante Verzerrung.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

12. 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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunkts sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

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: endpunkübergreifend; 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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- 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:

Anhang 4-G: Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte**Rücklaufquoten der Studie DRI12544**

Tabelle 4-171 (Anhang): Rücklaufquoten der Notfallmedikation in der Studie DRI12544.

Woche	Dupilumab 200 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
DRI12544						
0 (Baseline)	75	75 (100%)	75 (100,0%)	77	77 (100%)	77 (100%)
2	75	73 (97,3%)	73 (97,3%)	77	77 (100,0%)	77 (100,0%)
4	72	72 (96,0%)	72 (100,0%)	77	73 (94,8%)	73 (94,8%)
8	72	70 (93,3%)	70 (97,2%)	76	71 (92,2%)	71 (93,4%)
12	70	68 (90,7%)	68 (97,1%)	76	67 (87,0%)	67 (88,2%)
16	70	68 (90,7%)	68 (97,1%)	74	69 (89,6%)	69 (93,2%)
20	69	68 (90,7%)	68 (98,6%)	73	68 (88,3%)	68 (93,2%)
24	70	68 (90,7%)	68 (97,1%)	69	60 (77,9%)	60 (87,0%)

Tabelle 4-172 (Anhang): Rücklaufquoten des nächtlichen Erwachens in der Studie DRI12544.

Woche	Dupilumab 200 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
DRI12544						
0 (Baseline)	75	75 (100%)	75 (100,0%)	77	77 (100%)	77 (100,0%)
2	73	73 (97,3%)	73 (100,0%)	77	77 (100%)	77 (100,0%)
4	72	72 (96,0%)	72 (100,0%)	77	73 (94,8%)	73 (94,8%)
8	72	70 (93,3%)	70 (97,2%)	76	70 (90,9%)	70 (92,1%)
12	70	69 (92,0%)	69 (98,6%)	76	68 (88,3%)	68 (89,5%)
16	70	68 (90,7%)	68 (97,1%)	75	68 (88,3%)	68 (90,7%)
20	70	68 (90,7%)	68 (97,1%)	74	70 (90,9%)	70 (94,6%)
24	69	68 (90,7%)	68 (98,6%)	68	59 (76,6%)	59 (86,8%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-173 (Anhang): Rücklaufquoten des morgendlichen Asthmasymptomscores in der Studie DRI12544.

Woche	Dupilumab 200 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
DRI12544						
0 (Baseline)	75	75 (100%)	75 (100,0%)	77	77 (100%)	77 (100,0%)
2	73	73 (97,3%)	73 (100,0%)	77	77 (100%)	77 (100,0%)
4	72	72 (96,0%)	72 (100,0%)	77	73 (94,8%)	73 (94,8%)
8	72	70 (93,3%)	70 (97,2%)	76	70 (90,9%)	70 (92,1%)
12	70	69 (92,0%)	69 (98,6%)	76	68 (88,3%)	68 (89,5%)
16	70	68 (90,7%)	68 (97,1%)	75	68 (88,3%)	68 (90,7%)
20	70	68 (90,7%)	68 (97,1%)	74	70 (90,9%)	70 (94,6%)
24	69	68 (90,7%)	68 (98,6%)	68	59 (76,6%)	59 (86,8%)

Tabelle 4-174 (Anhang): Rücklaufquoten des abendlichen Asthmasymptomscores in der Studie DRI12544.

Woche	Dupilumab 300 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
DRI12544						
0 (Baseline)	75	75 (100%)	75 (100,0%)	77	77 (100%)	77 (100,0%)
2	75	73 (97,3%)	73 (97,3%)	77	77 (100%)	77 (100,0%)
4	72	72 (96,0%)	72 (100,0%)	77	77 (100%)	77 (100,0%)
8	72	70 (93,3%)	70 (97,2%)	76	71 (92,2%)	71 (93,4%)
12	70	68 (90,7%)	68 (97,1%)	76	67 (87,0%)	67 (88,2%)
16	70	68 (90,7%)	68 (97,1%)	74	69 (89,6%)	69 (93,2%)
20	69	68 (90,7%)	68 (98,6%)	74	70 (90,9%)	70 (94,6%)
24	70	68 (90,7%)	68 (97,1%)	69	60 (77,9%)	60 (87,0%)

Tabelle 4-175 (Anhang): Rücklaufquoten der EQ-5D VAS in der Studie DRI12544.

Woche	Dupilumab 200 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
DRI12544						
0 (Baseline)	73	73 (97,3%)	73 (100,0%)	77	77 (100%)	77 (100,0%)
12	70	66 (88,0%)	66 (94,3%)	59	59 (76,6%)	59 (100,0%)
24	70	66 (88,0%)	66 (94,3%)	58	56 (72,7%)	56 (96,6%)

Tabelle 4-176 (Anhang): Rücklaufquoten des ACQ-5 in der Studie DRI12544.

Woche	Dupilumab 200 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
DRI12544						
0 (Baseline)	75	75 (100%)	75 (100,0%)	77	77 (100%)	77 (100,0%)
2	73	71 (94,7%)	71 (97,3%)	74	70 (90,9%)	70 (94,6%)
4	72	71 (94,7%)	71 (98,6%)	70	68 (88,3%)	68 (97,1%)
8	69	67 (89,3%)	67 (97,1%)	59	57 (74,0%)	57 (96,6%)
12	67	67 (89,3%)	67 (100,0%)	58	58 (75,3%)	58 (100,0%)
16	67	65 (86,7%)	65 (97,0%)	65	64 (83,1%)	64 (98,5%)
20	67	66 (88,0%)	66 (98,5%)	62	60 (77,9%)	60 (96,8%)
24	66	66 (88,0%)	66 (100,0%)	53	53 (68,8%)	53 (100,0%)

Tabelle 4-177 (Anhang): Rücklaufquoten des AQLQ in der Studie DRI12544.

Woche	Dupilumab 200 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
DRI12544						
0 (Baseline)	74	74 (98,7%)	74 (100,0%)	77	75 (97,4%)	75 (97,4%)
12	70	67 (89,3%)	67 (95,7%)	59	59 (76,6%)	59 (100,0%)
24	58	66 (88,0%)	66 (95,7%)	58	56 (72,7%)	56 (96,6%)

Rücklaufquoten der Studie QUEST

Tabelle 4-178 (Anhang): Rücklaufquoten der Notfallmedikation in der Studie QUEST.

Woche	Dupilumab 300 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
QUEST						
0 (Baseline)	317	317 (100%)	317 (100,0%)	172	172 (100%)	172 (100,0%)
2	317	314 (99,1%)	314 (99,1%)	172	170 (98,8%)	170 (98,8%)
4	316	314 (99,1%)	314 (99,4%)	171	169 (98,3%)	169 (98,8%)
6	315	311 (98,1%)	311 (98,7%)	170	168 (97,7%)	168 (98,8%)
8	314	312 (98,4%)	312 (99,4%)	170	169 (98,3%)	169 (99,4%)
10	313	310 (97,8%)	310 (99,0%)	169	168 (97,7%)	168 (99,4%)
12	311	308 (97,2%)	308 (99,0%)	168	168 (97,7%)	168 (100,0%)
16	311	308 (97,2%)	308 (99,0%)	168	166 (96,5%)	166 (98,8%)
20	309	303 (95,6%)	303 (98,1%)	166	162 (94,2%)	162 (97,6%)
24	305	297 (93,7%)	297 (97,4%)	166	160 (93,0%)	160 (96,4%)
28	303	290 (91,5%)	290 (95,7%)	164	162 (94,2%)	162 (98,8%)
32	301	290 (91,5%)	290 (96,3%)	162	159 (92,4%)	159 (98,1%)
36	300	284 (89,6%)	284 (94,7%)	163	159 (92,4%)	159 (97,5%)
40	298	286 (90,2%)	286 (96,0%)	164	158 (91,9%)	158 (96,3%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Woche	Dupilumab 300 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
44	300	284 (89,6%)	284 (94,7%)	164	157 (91,3%)	157 (95,7%)
48	293	275 (86,8%)	275 (93,9%)	161	156 (90,7%)	156 (96,9%)
52	295	270 (85,2%)	270 (91,5%)	163	156 (90,7%)	156 (95,7%)

Tabelle 4-179 (Anhang): Rücklaufquoten des nächtlichen Erwachens in der Studie QUEST.

Woche	Dupilumab 300 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
QUEST						
0 (Baseline)	317	317 (100%)	317 (100,0%)	172	172 (100%)	172 (100,0%)
2	315	314 (99,1%)	314 (99,7%)	171	170 (98,8%)	170 (99,4%)
4	316	315 (99,4%)	315 (99,7%)	171	170 (98,8%)	170 (99,4%)
6	315	313 (98,7%)	313 (99,4%)	170	168 (97,7%)	168 (98,8%)
8	314	313 (98,7%)	313 (99,7%)	170	169 (98,3%)	169 (99,4%)
10	313	311 (98,1%)	311 (99,4%)	169	169 (98,3%)	169 (100,0%)
12	311	310 (97,8%)	310 (99,7%)	168	168 (97,7%)	168 (100,0%)
16	311	310 (97,8%)	310 (99,7%)	168	168 (97,7%)	168 (100,0%)
20	309	306 (96,5%)	306 (99,0%)	167	167 (97,1%)	167 (100,0%)
24	304	302 (95,3%)	302 (99,3%)	166	165 (95,9%)	165 (99,4%)
28	304	298 (94,0%)	298 (98,0%)	165	165 (95,9%)	165 (100,0%)
32	301	295 (93,1%)	295 (98,0%)	163	162 (94,2%)	162 (99,4%)
36	300	293 (92,4%)	293 (97,7%)	164	162 (94,2%)	162 (98,8%)
40	299	292 (92,1%)	292 (97,7%)	163	161 (93,6%)	161 (98,8%)
44	300	292 (92,1%)	292 (97,3%)	163	160 (93,0%)	160 (98,2%)
48	296	288 (90,9%)	288 (97,3%)	163	162 (94,2%)	162 (99,4%)
52	295	284 (89,6%)	284 (96,3%)	161	158 (91,9%)	158 (98,1%)

Tabelle 4-180 (Anhang): Rücklaufquoten des morgendlichen Asthmasymptomscores in der Studie QUEST.

Woche	Dupilumab 200 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
QUEST						
0 (Baseline)	317	317 (100%)	317 (100,0%)	172	172 (100%)	172 (100,0%)
2	315	314 (99,1%)	314 (99,7%)	171	170 (98,8%)	170 (99,4%)
4	316	315 (99,4%)	315 (99,7%)	171	170 (98,8%)	170 (99,4%)
6	315	313 (98,7%)	313 (99,4%)	170	168 (97,7%)	168 (98,8%)
8	314	313 (98,7%)	313 (99,7%)	170	169 (98,3%)	169 (99,4%)
10	313	311 (98,1%)	311 (99,4%)	169	169 (98,3%)	169 (100,0%)
12	311	310 (97,8%)	310 (99,7%)	168	168 (97,7%)	168 (100,0%)
16	311	310 (97,8%)	310 (99,7%)	168	168 (97,7%)	168 (100,0%)
20	309	306 (96,5%)	306 (99,0%)	167	167 (97,1%)	167 (100,0%)
24	304	302 (95,3%)	302 (99,3%)	166	165 (95,9%)	165 (99,4%)
28	304	298 (94,0%)	298 (98,0%)	165	165 (95,9%)	165 (100,0%)
32	301	295 (93,1%)	295 (98,0%)	163	162 (94,2%)	162 (99,4%)
36	300	293 (92,4%)	293 (97,7%)	164	162 (94,2%)	162 (98,8%)
40	299	292 (92,1%)	292 (97,7%)	163	161 (93,6%)	161 (98,8%)
44	300	292 (92,1%)	292 (97,3%)	163	160 (93,0%)	160 (98,2%)
48	296	288 (90,9%)	288 (97,3%)	163	162 (94,2%)	162 (99,4%)
52	295	284 (89,6%)	284 (96,3%)	161	158 (91,9%)	158 (98,1%)

Tabelle 4-181 (Anhang): Rücklaufquoten des abendlichen Asthmasymptomscores in der Studie QUEST.

Woche	Dupilumab 300 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
QUEST						
0 (Baseline)	317	317 (100%)	317 (100,0%)	172	172 (100%)	172 (100,0%)
2	317	314 (99,1%)	314 (99,1%)	172	170 (98,8%)	170 (98,8%)
4	316	314 (99,1%)	314 (99,4%)	171	170 (98,8%)	170 (99,4%)
6	315	313 (98,7%)	313 (99,4%)	170	168 (97,7%)	168 (98,8%)
8	314	313 (98,7%)	313 (99,7%)	170	169 (98,3%)	169 (99,4%)
10	313	311 (98,1%)	311 (99,4%)	169	169 (98,3%)	169 (100,0%)
12	311	309 (97,5%)	309 (99,4%)	168	168 (97,7%)	168 (100,0%)
16	311	309 (97,5%)	309 (99,4%)	168	166 (96,5%)	166 (98,8%)
20	310	306 (96,5%)	306 (98,7%)	166	163 (94,8%)	163 (98,2%)
24	305	298 (94,0%)	298 (97,7%)	166	164 (95,3%)	164 (98,8%)
28	304	295 (93,1%)	295 (97,0%)	165	164 (95,3%)	164 (99,4%)
32	301	292 (92,1%)	292 (97,0%)	162	160 (93,0%)	160 (98,8%)
36	300	288 (90,9%)	288 (96,0%)	163	161 (93,6%)	161 (98,8%)
40	299	289 (91,2%)	289 (96,7%)	164	159 (92,4%)	159 (97,0%)
44	300	286 (90,2%)	286 (95,3%)	164	158 (91,9%)	158 (96,3%)
48	295	280 (88,3%)	280 (94,9%)	163	160 (93,0%)	160 (98,2%)
52	296	277 (87,4%)	277 (93,6%)	163	157 (91,3%)	157 (96,3%)

Tabelle 4-182 (Anhang): Rücklaufquoten des EQ-5D VAS in der Studie QUEST.

Woche	Dupilumab 300 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
QUEST						
0 (Baseline)	317	296 (93,4%)	296 (93,4%)	172	159 (96,9%)	159 (92,4%)
12	317	307 (96,8%)	307 (96,8%)	171	163 (94,8%)	163 (95,3%)
24	310	299 (94,3%)	299 (96,5%)	167	163 (94,8%)	163 (97,6%)
36	302	296 (93,4%)	296 (98,0%)	166	157 (91,3%)	157 (94,6%)
52	302	289 (91,2%)	289 (95,7%)	164	162 (94,2%)	162 (98,8%)

Tabelle 4-183 (Anhang): Rücklaufquoten des ACQ-5 in der Studie QUEST.

Woche	Dupilumab 200 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
QUEST						
0 (Baseline)	317	317 (100%)	317 (100,0%)	172	172 (100%)	172 (100,0%)
2	309	306 (96,5%)	306 (99,0%)	171	166 (96,5%)	166 (97,1%)
4	312	307 (96,8%)	307 (98,4%)	169	165 (95,9%)	165 (97,6%)
6	308	299 (94,3%)	299 (97,1%)	167	163 (94,8%)	163 (97,6%)
8	307	302 (95,3%)	302 (98,4%)	168	167 (97,1%)	167 (99,4%)
10	307	300 (94,6%)	300 (97,7%)	166	163 (94,8%)	163 (98,2%)
12	311	305 (96,2%)	305 (98,1%)	167	164 (95,3%)	164 (98,2%)
16	307	306 (96,5%)	306 (99,7%)	163	160 (93,0%)	160 (98,2%)
20	305	300 (94,6%)	300 (98,4%)	167	164 (95,3%)	164 (98,2%)
24	303	300 (94,6%)	300 (99,0%)	165	162 (94,2%)	162 (94,2%)
28	302	295 (93,1%)	295 (97,7%)	162	160 (93,0%)	160 (98,8%)

Woche	Dupilumab 200 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
32	299	295 (93,1%)	295 (98,7%)	162	158 (91,9%)	158 (97,5%)
36	298	294 (92,7%)	294 (98,7%)	162	158 (91,9%)	158 (97,5%)
40	295	291 (91,8%)	291 (98,6%)	162	157 (91,3%)	157 (96,9%)
44	297	289 (91,2%)	289 (97,3%)	162	160 (93,0%)	160 (98,8%)
48	293	284 (89,6%)	284 (96,9%)	161	156 (90,7%)	156 (96,9%)
52	285	277 (87,4%)	277 (97,2%)	162	160 (93,0%)	160 (98,8%)

Tabelle 4-184 (Anhang): Rücklaufquoten des AQLQ in der Studie QUEST.

Woche	Dupilumab 300 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
QUEST						
0 (Baseline)	317	300 (94,6%)	300 (94,6%)	172	162 (94,2%)	162 (94,2%)
12	317	308 (97,2%)	308 (97,2%)	171	163 (94,8%)	163 (95,3%)
24	310	300 (94,6%)	300 (94,6%)	167	163 (95,3%)	163 (97,6%)
36	302	296 (93,4%)	296 (98,0%)	166	158 (91,9%)	158 (95,2%)
52	302	291 (91,8%)	291 (96,4%)	164	158 (95,2%)	162 (98,8%)

Rücklaufquoten der Studie VENTURE

Tabelle 4-185 (Anhang): Rücklaufquoten der Notfallmedikation in der Studie VENTURE.

Woche	Dupilumab 300 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
VENTURE						
Gesamtpopulation						
0 (Baseline)	103	103 (100%)	103 (100,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
2	103	103 (100%)	103 (100,0%)	107	106 (99,1%)	106 (99,1%)
4	103	103 (100%)	103 (100,0%)	106	106 (99,1%)	106 (100,0%)
6	103	103 (100%)	103 (100,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
8	101	101 (98,1%)	101 (100,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
12	103	100 (97,1%)	100 (97,1%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
16	102	99 (96,1%)	99 (97,1%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
20	101	99 (96,1%)	99 (98,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
24	100	98 (95,1%)	98 (98,0%)	107	105 (98,1%)	105 (98,1%)
EOShigh-Teilpopulation						
0 (Baseline)	81	81 (100%)	81 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
2	81	81 (100%)	81 (100,0%)	69	68 (98,6%)	68 (98,6%)
4	81	81 (100%)	81 (100,0%)	68	68 (98,6%)	68 (100,0%)
6	81	81 (100%)	81 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
8	79	79 (97,5%)	79 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
12	81	79 (97,5%)	79 (97,5%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
16	80	79 (97,5%)	79 (98,8%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
20	80	79 (97,5%)	79 (98,8%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
24	79	78 (96,3%)	78 (98,7%)	69	67 (97,1%)	67 (97,1%)
FeNOhigh-Teilpopulation						
0 (Baseline)	57	57 (100,0%)	57 (100,0%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
2	57	57 (100,0%)	57 (100,0%)	57	56 (98,2%)	56 (98,2%)
4	57	57 (100,0%)	57 (100,0%)	56	56 (98,2%)	56 (100,0%)
6	57	57 (100,0%)	57 (100,0%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
8	55	55 (96,5%)	55 (100,0%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
12	57	54 (94,7%)	54 (94,7%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
16	56	54 (94,7%)	54 (96,4%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
20	55	54 (94,7%)	54 (98,2%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
24	54	53 (93,0%)	53 (98,1%)	57	56 (98,2%)	56 (98,2%)

Tabelle 4-186 (Anhang): Rücklaufquoten des nächtlichen Erwachens in der Studie VENTURE.

Woche	Dupilumab 300 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
VENTURE						
Gesamtpopulation						
0 (Baseline)	103	103 (100%)	103 (100,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
2	103	103 (100%)	103 (100,0%)	106	106 (99,1%)	106 (100,0%)
4	103	103 (100%)	103 (100,0%)	106	106 (99,1%)	106 (100,0%)
6	103	103 (100%)	103 (100,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
8	102	102 (99,0%)	102 (100,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
12	102	101 (98,1%)	101 (99,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
16	102	101 (98,1%)	101 (99,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
20	101	99 (96,1%)	99 (98,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
24	101	99 (96,1%)	99 (98,0%)	106	106 (99,1%)	106 (100,0%)
EOShigh-Teilpopulation						
0 (Baseline)	69	69 (100%)	69 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
2	68	68 (98,6%)	68 (100,0%)	68	68 (98,6%)	68 (100,0%)
4	68	68 (98,6%)	68 (100,0%)	68	68 (98,6%)	68 (100,0%)
6	69	69 (100%)	69 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
8	69	69 (100%)	69 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
12	69	69 (100%)	69 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
16	69	69 (100%)	69 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
20	69	69 (100%)	69 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
24	68	68 (98,6%)	68 (100,0%)	68	68 (98,6%)	68 (100,0%)
FeNOhigh-Teilpopulation						
0 (Baseline)	57	57 (100%)	57 (100,0%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
2	57	57 (100%)	57 (100,0%)	56	56 (98,2%)	56 (100,0%)
4	57	57 (100%)	57 (100,0%)	56	56 (98,2%)	56 (100,0%)
6	57	57 (100%)	57 (100,0%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
8	56	56 (98,2%)	56 (100,0%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
12	56	55 (96,5%)	55 (98,2%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
16	56	55 (96,5%)	55 (98,2%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
20	55	54 (94,7%)	54 (98,2%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
24	55	54 (94,7%)	54 (98,2%)	56	56 (98,2%)	56 (100,0%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-187 (Anhang): Rücklaufquoten des morgendlichen Asthmasymptomscores in der Studie VENTURE.

Woche	Dupilumab 300 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezogen auf die untersuchte Population (n (%))	Anzahl vollständiger Fragebögen bezogen auf die zur angegebenen Woche in der Studie verbliebene Population (n (%))	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen % bezogen auf die untersuchte Population (n (%))	Anzahl vollständiger Fragebögen bezogen auf die zur angegebenen Woche in der Studie verbliebene Population (n (%))
VENTURE						
Gesamtpopulation						
0 (Baseline)	103	103 (100%)	103 (100,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
2	103	103 (100%)	103 (100,0%)	106	106 (99,1%)	106 (100,0%)
4	103	103 (100%)	103 (100,0%)	106	106 (99,1%)	106 (100,0%)
6	103	103 (100%)	103 (100,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
8	102	102 (99,0%)	102 (100,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
12	102	101 (98,1%)	101 (99,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
16	102	101 (98,1%)	101 (99,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
20	101	99 (96,1%)	99 (98,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
24	101	99 (96,1%)	99 (98,0%)	106	106 (99,1%)	106 (100,0%)
EOShigh-Teilpopulation						
0 (Baseline)	81	81 (100%)	81 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
2	81	81 (100%)	81 (100,0%)	68	68 (98,6%)	68 (100,0%)
4	81	81 (100%)	81 (100,0%)	68	68 (98,6%)	68 (100,0%)
6	81	81 (100%)	81 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
8	80	80 (98,8%)	80 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
12	81	80 (98,8%)	80 (98,8%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
16	80	80 (98,8%)	80 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
20	80	79 (97,5%)	79 (98,8%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
24	80	79 (97,5%)	79 (98,8%)	68	68 (98,6%)	68 (100,0%)
FeNOhigh-Teilpopulation						
0 (Baseline)	57	57 (100%)	57 (100,0%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
2	57	57 (100%)	57 (100,0%)	56	56 (98,2%)	56 (100,0%)
4	57	57 (100%)	57 (100,0%)	56	56 (98,2%)	56 (100,0%)
6	57	57 (100%)	57 (100,0%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
8	56	56 (98,2%)	56 (100,0%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
12	56	55 (96,5%)	55 (98,2%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
16	56	55 (96,5%)	55 (98,2%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
20	55	54 (94,7%)	54 (98,2%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
24	55	54 (94,7%)	54 (98,2%)	56	56 (98,2%)	56 (100,0%)

Tabelle 4-188 (Anhang): Rücklaufquoten des abendlichen Asthmasymptomscore in der Studie VENTURE.

Woche	Dupilumab 300 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
VENTURE						
Gesamtpopulation						
0 (Baseline)	103	103 (100%)	103 (100,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
2	103	103 (100%)	103 (100,0%)	107	106 (99,1%)	106 (99,1%)
4	103	103 (100%)	103 (100,0%)	106	106 (99,1%)	106 (100,0%)
6	103	103 (100%)	103 (100,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
8	101	101 (98,1%)	101 (100,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
12	103	101 (98,1%)	101 (98,1%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
16	102	100 (97,1%)	100 (98,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
20	101	100 (97,1%)	100 (99,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
24	101	100 (97,1%)	100 (99,0%)	107	105 (98,1%)	105 (98,1%)
EOShigh-Teilpopulation						
0 (Baseline)	81	81 (100%)	81 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
2	81	81 (100%)	81 (100,0%)	69	68 (98,6%)	68 (98,6%)
4	81	81 (100%)	81 (100,0%)	68	68 (98,6%)	68 (100,0%)
6	81	81 (100%)	81 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
8	79	79 (97,5%)	79 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
12	81	80 (98,8%)	80 (98,8%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
16	80	80 (98,8%)	80 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
20	80	80 (98,8%)	80 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
24	80	80 (98,8%)	80 (100,0%)	69	67 (97,1%)	67 (97,1%)
FeNOhigh-Teilpopulation						
0 (Baseline)	57	57 (100%)	57 (100,0%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
2	57	57 (100%)	57 (100,0%)	57	56 (98,2%)	56 (98,2%)
4	57	57 (100%)	57 (100,0%)	56	56 (98,2%)	56 (100,0%)
6	57	57 (100%)	57 (100,0%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
8	55	55 (96,5%)	55 (100,0%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
12	57	55 (96,5%)	55 (96,5%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
16	56	55 (96,5%)	55 (98,2%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
20	55	55 (96,5%)	55 (100,0%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
24	55	55 (96,5%)	55 (100,0%)	57	56 (98,2%)	56 (98,2%)

Tabelle 4-189 (Anhang): Rücklaufquoten des EQ-5D VAS in der Studie VENTURE.

Woche	Dupilumab 300 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
VENTURE						
Gesamtpopulation						
0 (Baseline)	103	103 (100%)	103 (100,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
12	103	98 (95,1%)	98 (95,1%)	107	105 (98,1%)	105 (98,1%)
24	101	98 (95,1%)	98 (97,0%)	107	100 (93,5%)	100 (93,5%)
EOShigh-Teilpopulation						
0 (Baseline)	81	81 (100%)	81 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
12	81	77 (95,1%)	77 (95,1%)	69	67 (97,1%)	67 (97,1%)
24	80	77 (95,1%)	77 (96,3%)	69	64 (92,8%)	64 (92,8%)
FeNOhigh-Teilpopulation						
0 (Baseline)	57	57 (100%)	57 (100,0%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
12	57	54 (94,7%)	54 (94,7%)	57	56 (98,2%)	56 (98,2%)
24	55	52 (91,2%)	52 (94,5%)	57	53 (93,0%)	53 (93,0%)

Tabelle 4-190 (Anhang): Rücklaufquoten des ACQ-5 in der Studie VENTURE.

Woche	Dupilumab 300 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebene n Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
VENTURE						
Gesamtpopulation						
0 (Baseline)	103	102 (99,0%)	102 (99,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
2	102	96 (93,2%)	96 (94,1%)	104	102 (95,3%)	102 (98,1%)
4	99	93 (90,3%)	93 (93,9%)	105	104 (97,2%)	104 (99,0%)
6	102	95 (92,2%)	95 (93,1%)	106	104 (97,2%)	104 (98,1%)
8	101	96 (93,2%)	96 (95,0%)	107	104 (97,2%)	104 (97,2%)
12	103	96 (93,2%)	96 (93,2%)	105	101 (94,4%)	101 (96,2%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Woche	Dupilumab 300 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
16	99	95 (92,2%)	95 (96,0%)	106	104 (97,2%)	104 (98,1%)
20	101	98 (95,1%)	98 (97,0%)	107	102 (95,3%)	102 (95,3%)
24	98	97 (94,2%)	97 (99,0%)	106	99 (92,5%)	99 (93,4%)
EOShigh-Teilpopulation						
0 (Baseline)	81	80 (98,8%)	80 (98,8%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
2	80	76 (93,8%)	76 (95,0%)	67	65 (94,2%)	65 (97,0%)
4	78	73 (90,1%)	73 (93,6%)	67	66 (95,7%)	66 (98,5%)
6	80	73 (90,1%)	73 (91,3%)	69	67 (97,1%)	67 (97,1%)
8	79	75 (92,6%)	75 (94,9%)	69	67 (97,1%)	67 (97,1%)
12	81	76 (93,8%)	76 (93,8%)	67	64 (92,8%)	64 (95,5%)
16	78	75 (92,6%)	75 (96,2%)	69	67 (97,1%)	67 (97,1%)
20	80	78 (96,3%)	78 (97,5%)	69	66 (95,7%)	66 (95,7%)
24	77	76 (93,8%)	76 (98,7%)	68	63 (91,3%)	63 (92,6%)
FeNOhigh-Teilpopulation						
0 (Baseline)	57	57 (100%)	57 (100,0%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
2	56	54 (94,7%)	54 (96,4%)	55	54 (94,7%)	54 (98,2%)
4	53	49 (86,0%)	49 (92,5%)	56	55 (96,5%)	55 (98,2%)
6	56	51 (89,5%)	51 (91,1%)	57	56 (98,2%)	56 (98,2%)
8	55	52 (91,2%)	52 (94,5%)	57	56 (98,2%)	56 (98,2%)
12	57	53 (93,0%)	53 (93,0%)	56	53 (93,0%)	53 (94,6%)
16	54	51 (89,5%)	51 (94,4%)	57	55 (96,5%)	55 (96,5%)
20	55	53 (93,0%)	53 (96,4%)	57	55 (96,5%)	55 (96,5%)
24	54	53 (93,0%)	53 (98,1%)	56	52 (91,2%)	52 (92,9%)

Tabelle 4-191 (Anhang): Rücklaufquoten des AQLQ in der Studie VENTURE.

Woche	Dupilumab 300 mg			Placebo		
	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)	Anzahl der verbliebenen Patienten in der Studie (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die untersuchte Population)	Anzahl vollständiger Fragebögen (% bezogen auf die zum angegebenen Zeitpunkt in der Studie verbliebene Population)
VENTURE						
Gesamtpopulation						
0 (Baseline)	103	103 (100%)	103 (100,0%)	107	107 (100%)	107 (100,0%)
12	103	98 (95,1%)	98 (95,1%)	107	105 (98,1%)	105 (98,1%)
24	101	98 (95,1%)	98 (97,0%)	107	100 (93,5%)	100 (93,5%)
EOShigh-Teilpopulation						
0 (Baseline)	81	81 (100%)	81 (100,0%)	69	69 (100%)	69 (100,0%)
12	81	77 (95,1%)	77 (95,1%)	69	67 (97,1%)	67 (97,1%)
24	80	77 (95,1%)	77 (96,3%)	69	64 (92,8%)	64 (92,8%)
FeNOhigh-Teilpopulation						
0 (Baseline)	57	57 (100%)	57 (100,0%)	57	57 (100%)	57 (100,0%)
12	57	54 (94,7%)	54 (94,7%)	57	56 (98,2%)	56 (98,2%)
24	55	52 (91,2%)	52 (94,5%)	57	53 (93,0%)	53 (93,0%)

Anhang 4-H: Meta-Analyse auf Subgruppenebene – Forest Plots

Subgruppe: Eosinophile I

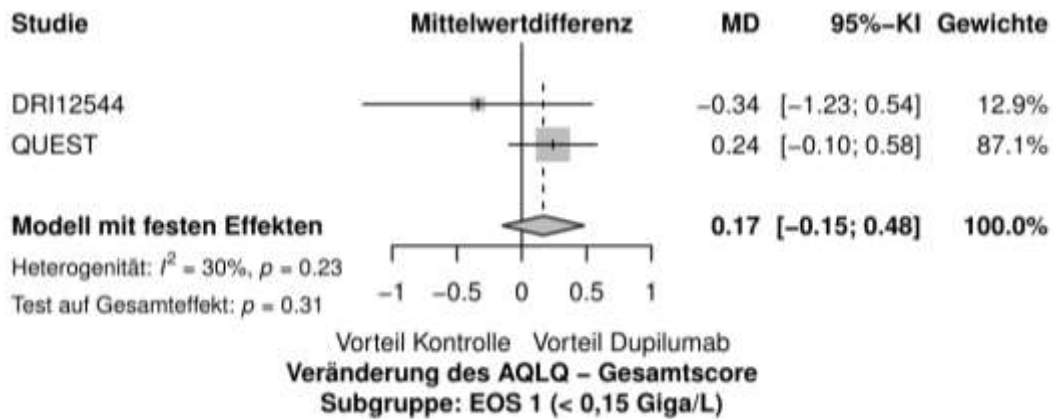


Abbildung 4-111: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe EOS I (< 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

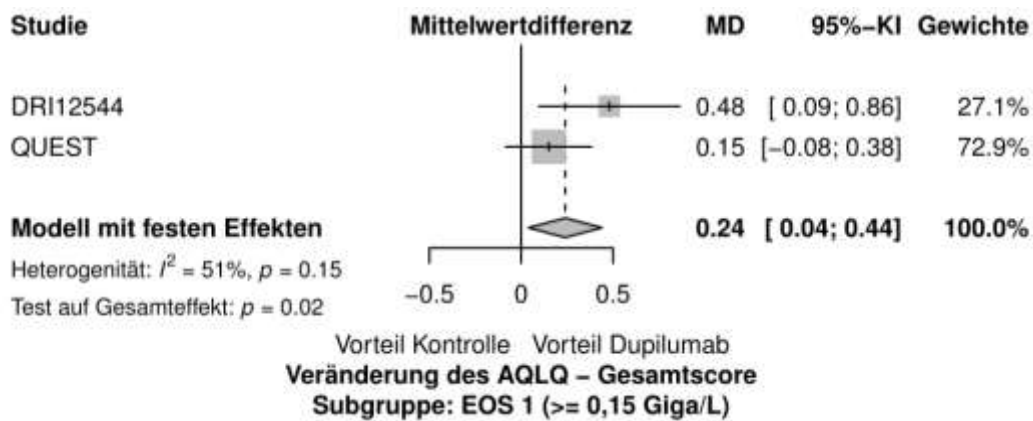


Abbildung 4-112: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe EOS I (\geq 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

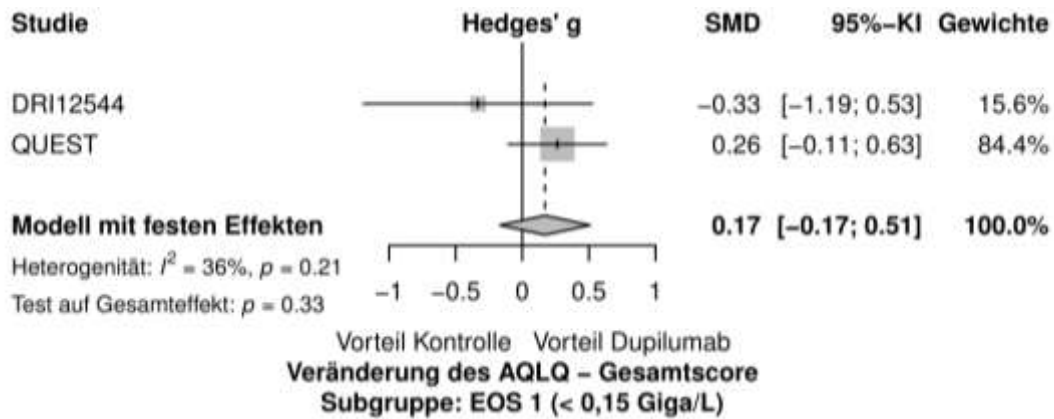


Abbildung 4-113: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe EOS I (< 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

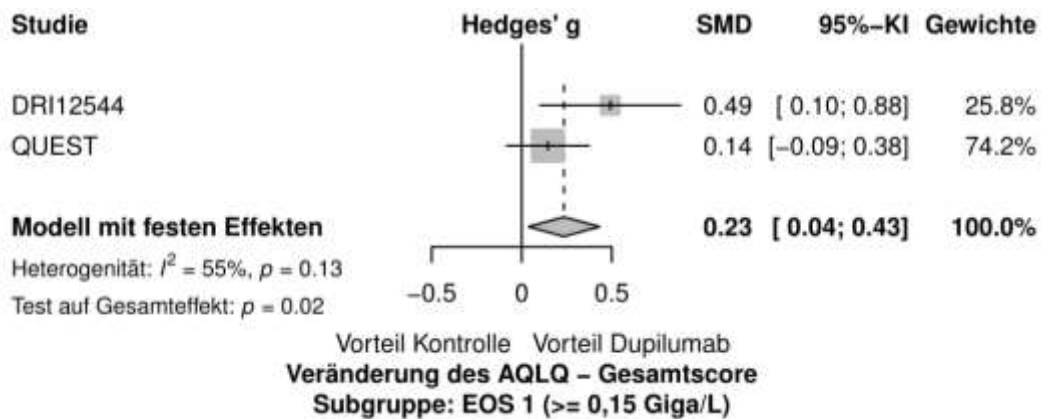


Abbildung 4-114: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe EOS I (\geq 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

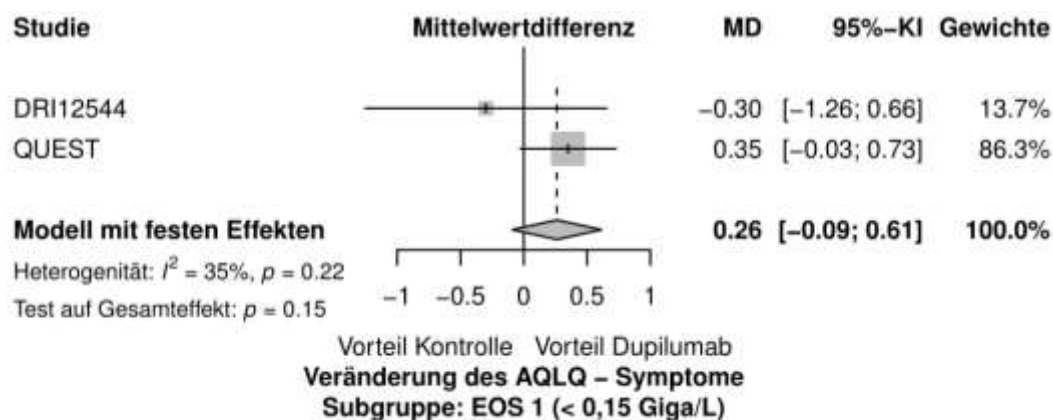


Abbildung 4-115: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe EOS I (< 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

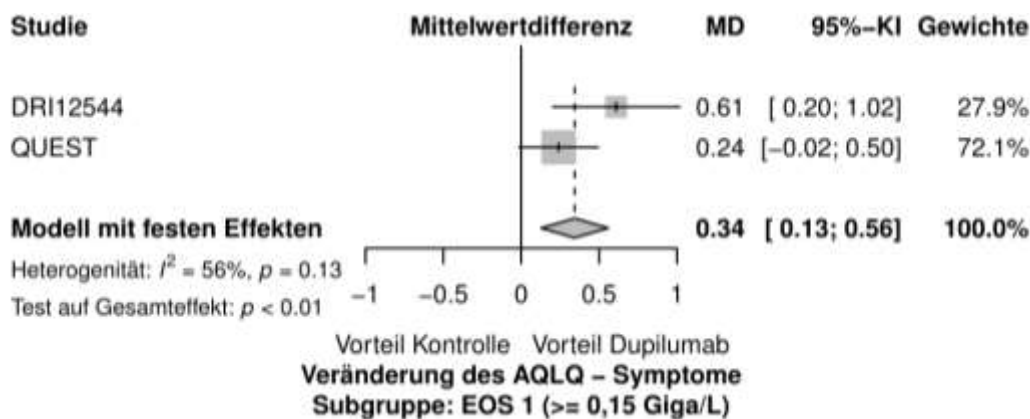


Abbildung 4-116: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe EOS I (\geq 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

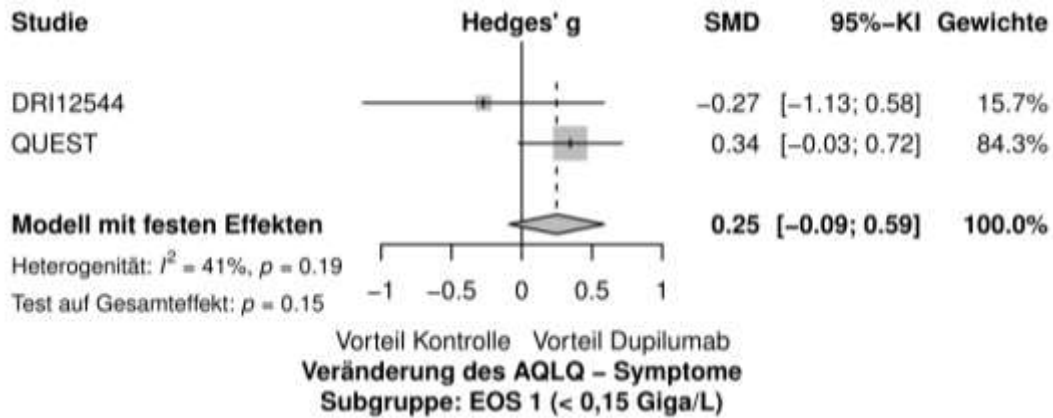


Abbildung 4-117: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe EOS I (< 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

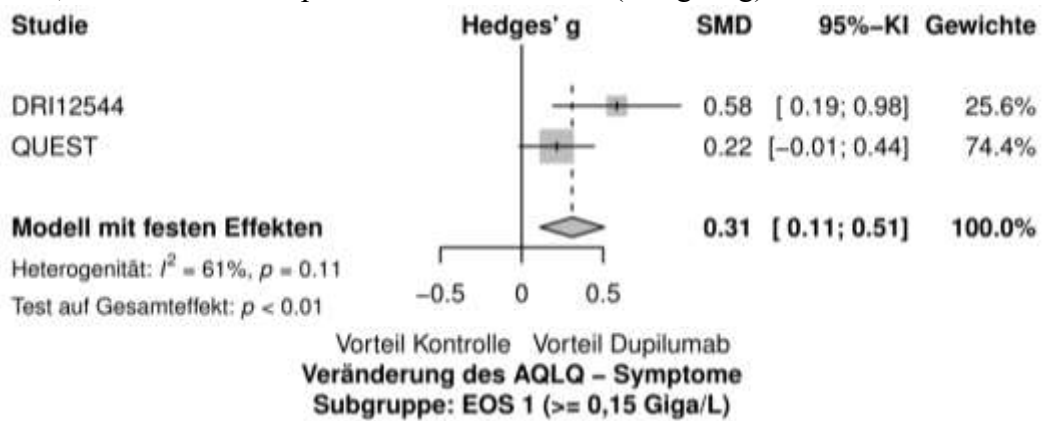


Abbildung 4-118: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe EOS I (\geq 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

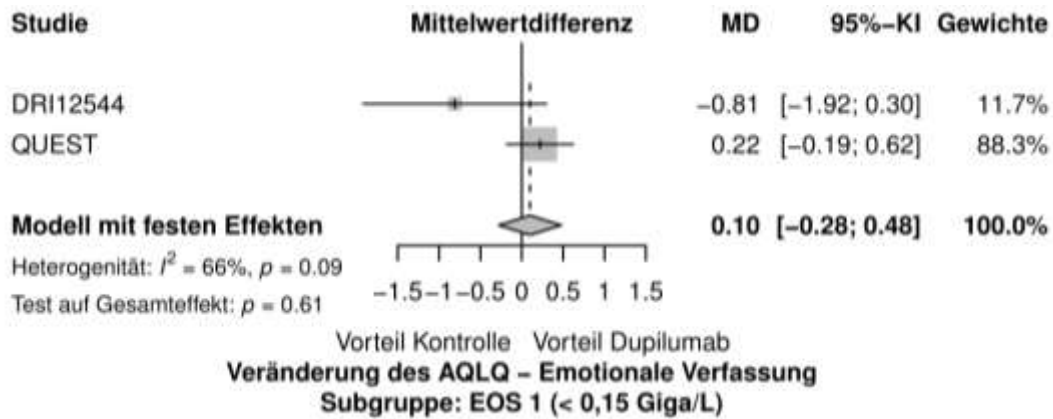


Abbildung 4-119: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe EOS I (< 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

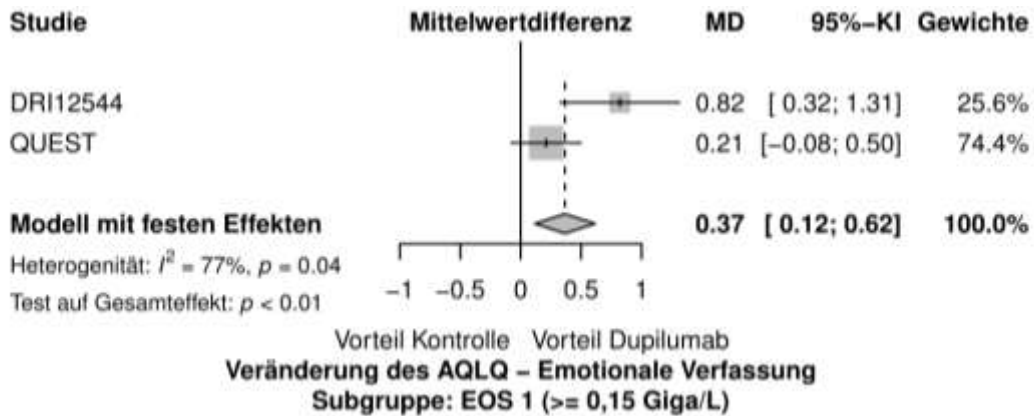


Abbildung 4-120: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe EOS I (\geq 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

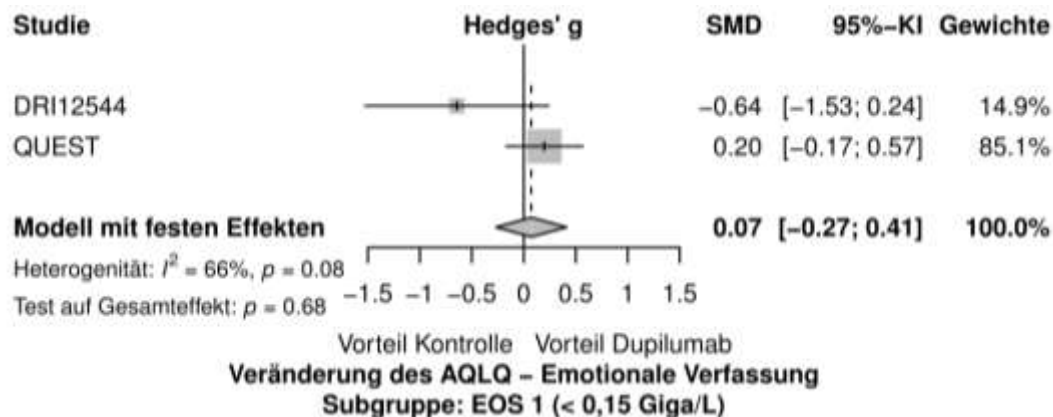


Abbildung 4-121: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe EOS I (< 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

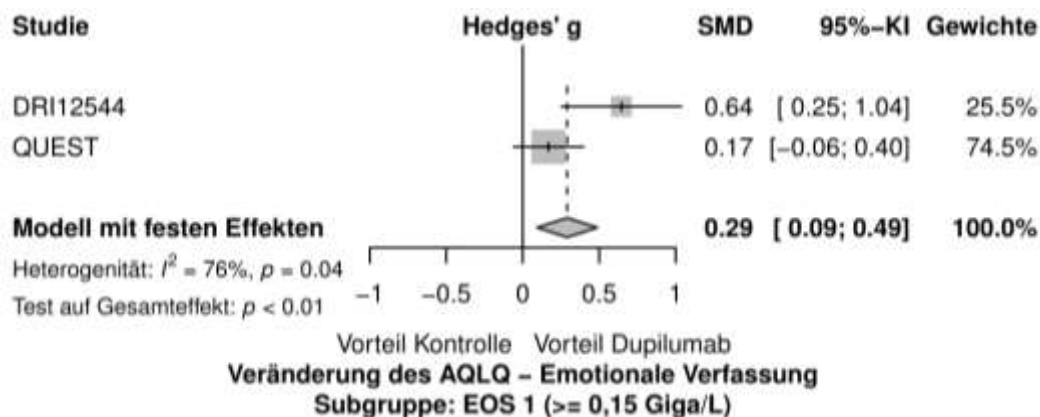


Abbildung 4-122: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe EOS 1 (≥ 150 Zellen/ μ l) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

Subgruppe: Geschlecht

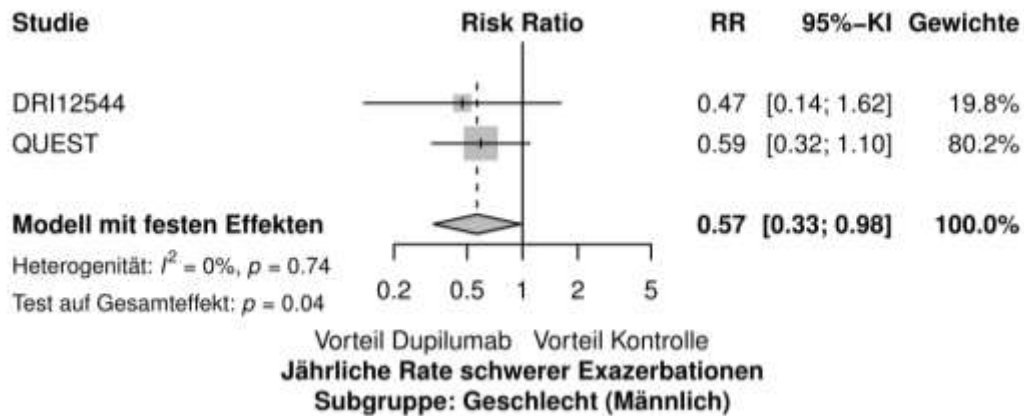


Abbildung 4-123: Meta-Analyse für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

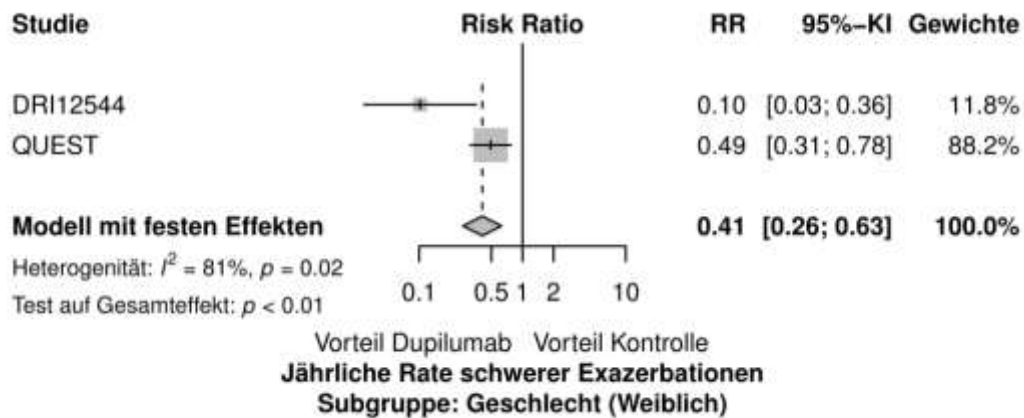


Abbildung 4-124: Meta-Analyse für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

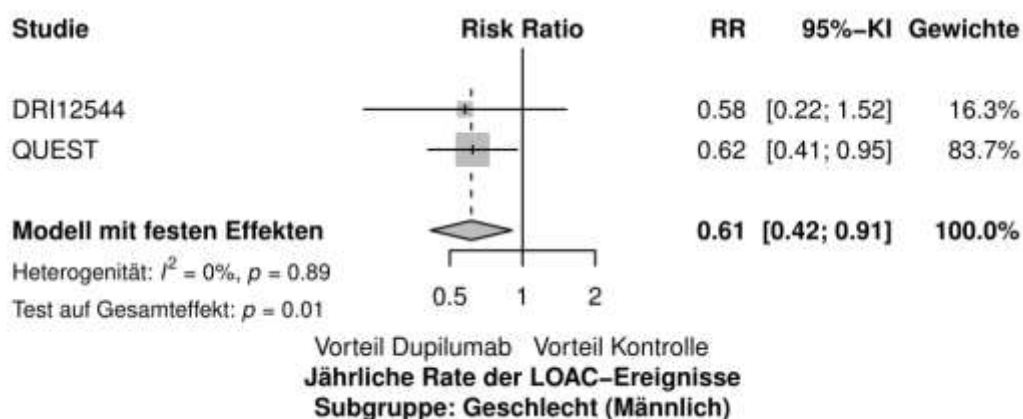


Abbildung 4-125: Meta-Analyse für die jährliche Rate der LOAC-Ereignisse für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

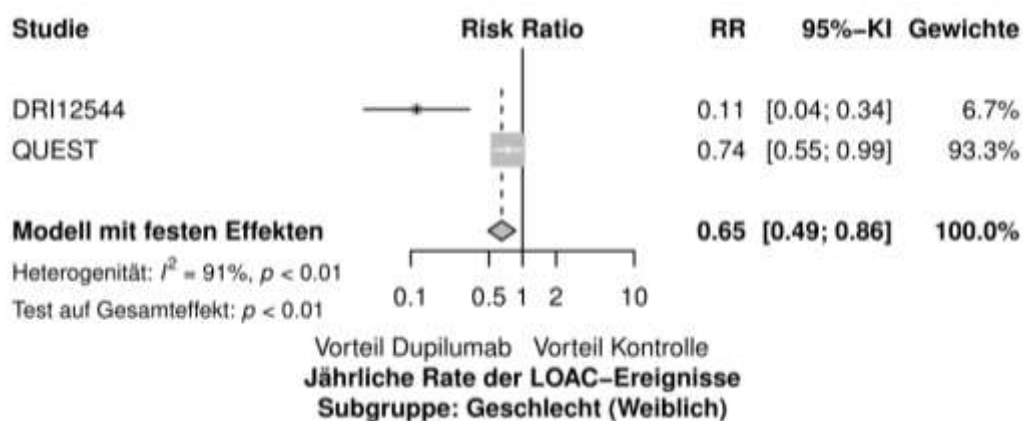


Abbildung 4-126: Meta-Analyse für die jährliche Rate der LOAC-Ereignisse für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

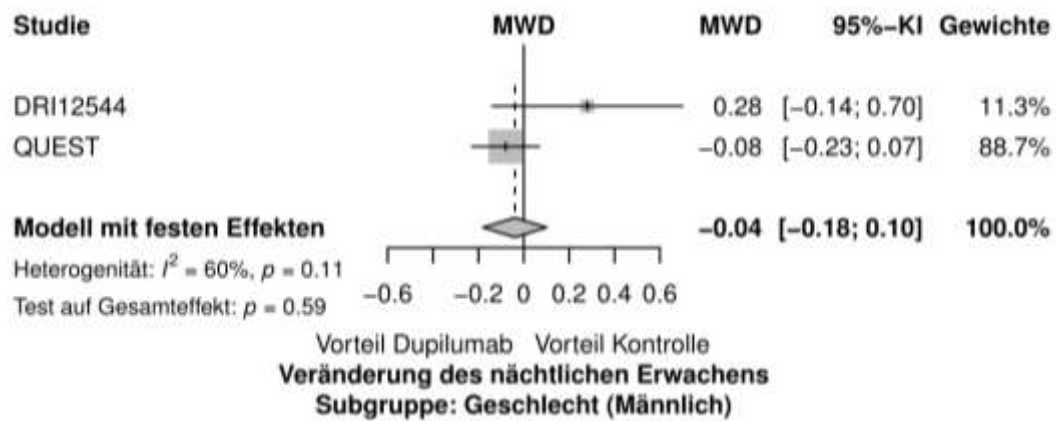


Abbildung 4-127: Meta-Analyse für die Veränderung des nächtlichen Erwachens für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

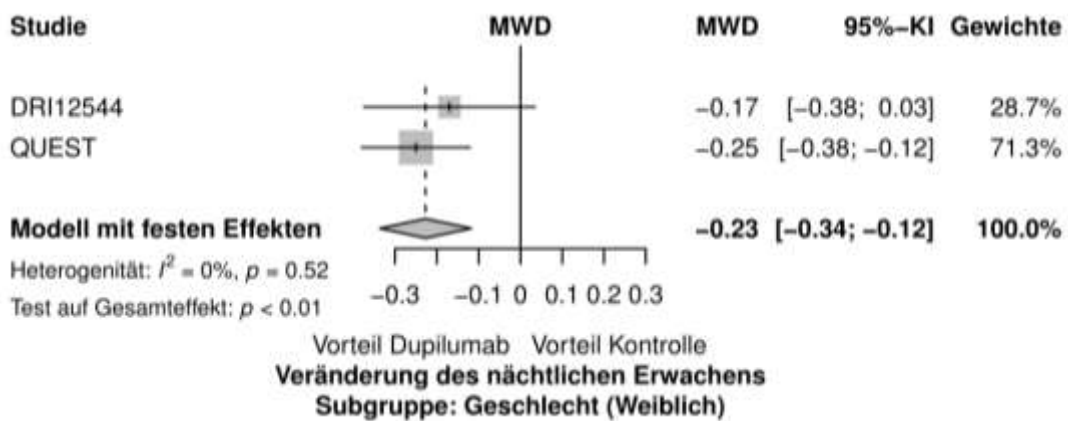


Abbildung 4-128: Meta-Analyse für die Veränderung des nächtlichen Erwachens für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

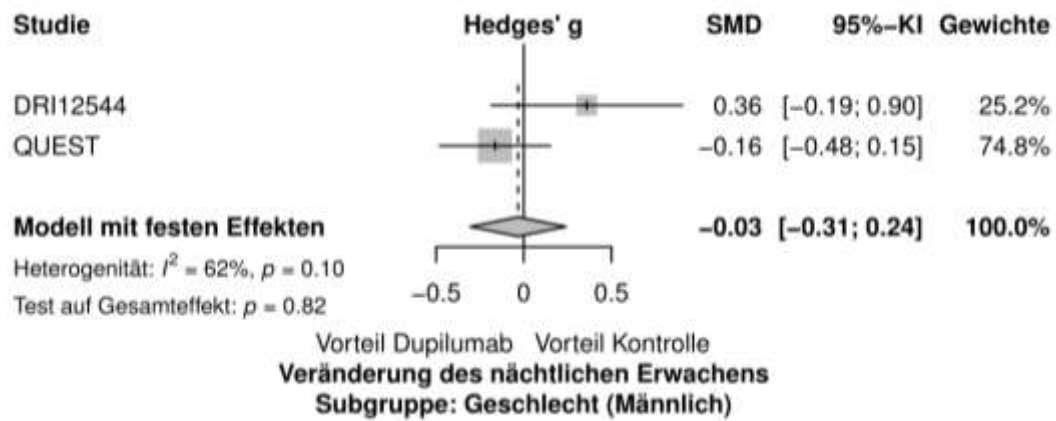


Abbildung 4-129: Meta-Analyse für die Veränderung des nächtlichen Erwachens für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

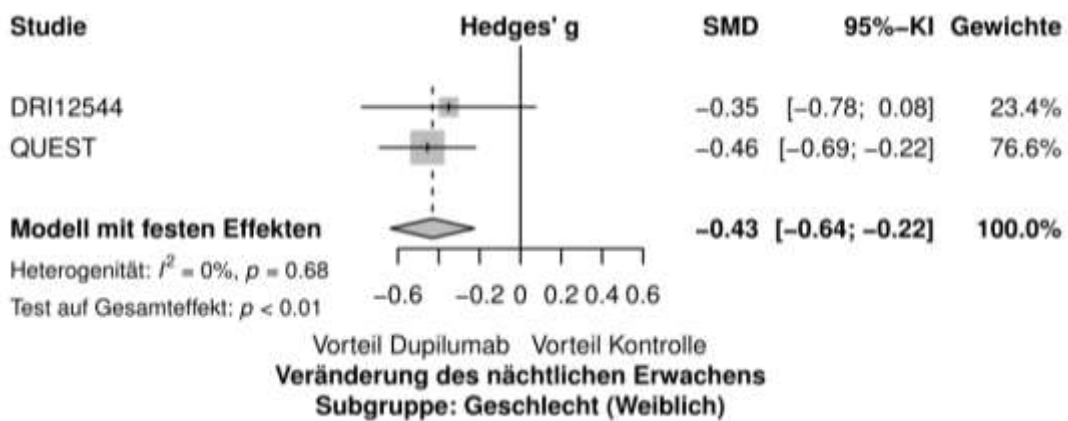


Abbildung 4-130: Meta-Analyse für die Veränderung des nächtlichen Erwachens für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

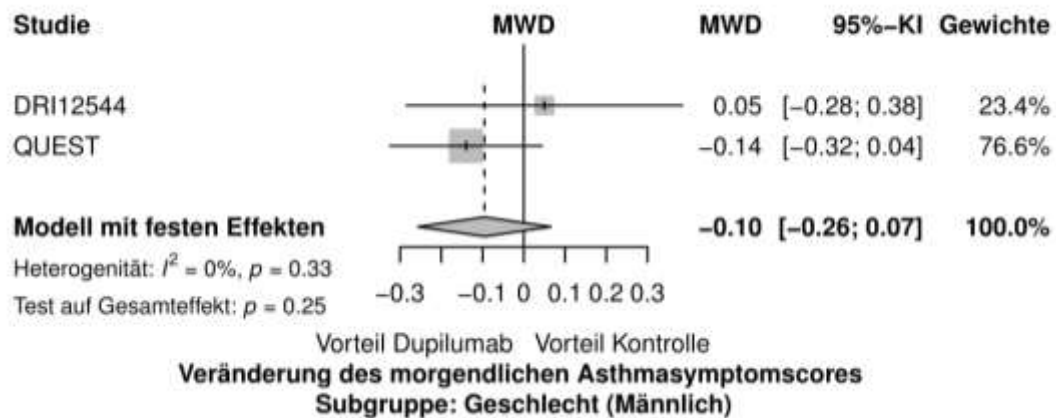


Abbildung 4-131: Meta-Analyse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high} Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

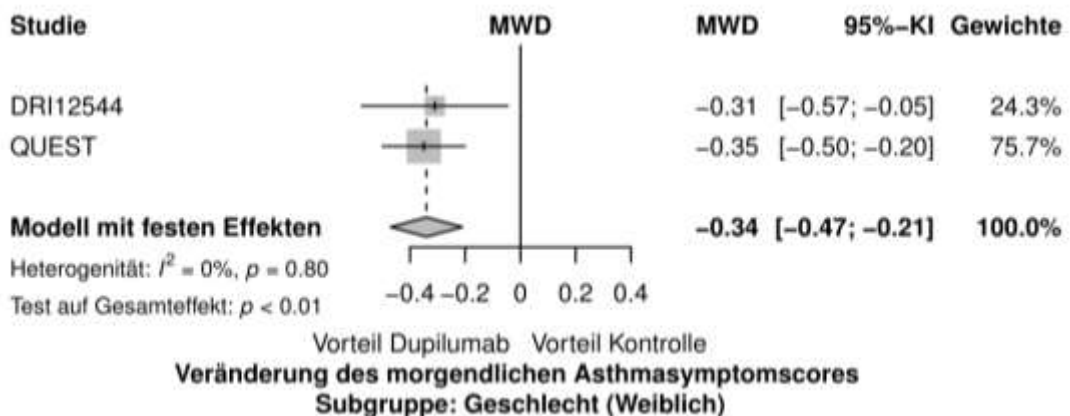


Abbildung 4-132: Meta-Analyse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high} Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

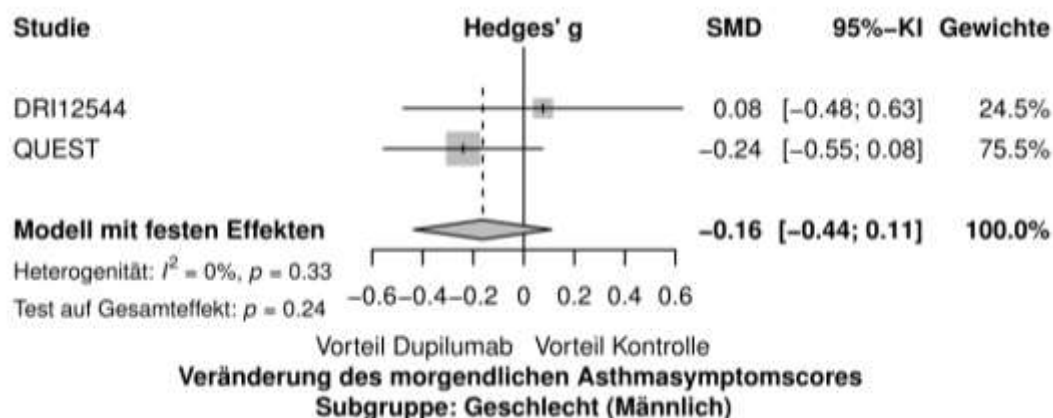


Abbildung 4-133: Meta-Analyse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high} Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

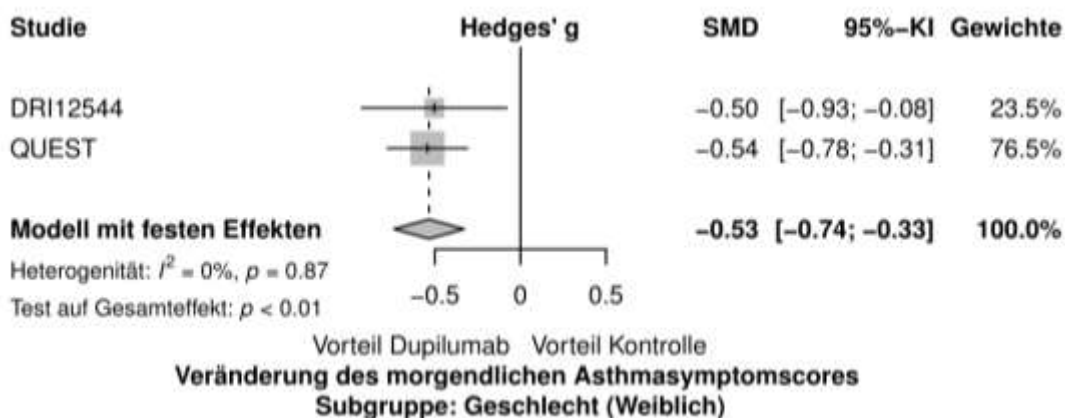


Abbildung 4-134: Meta-Analyse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high} Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

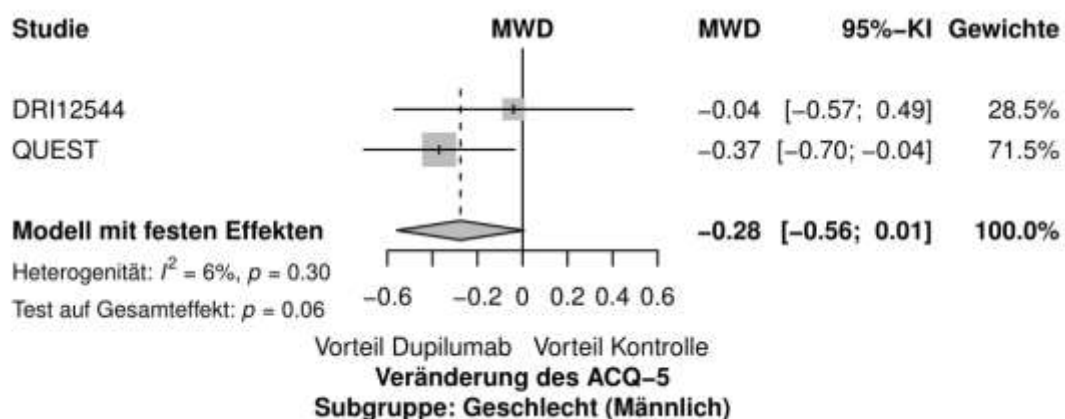


Abbildung 4-135: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

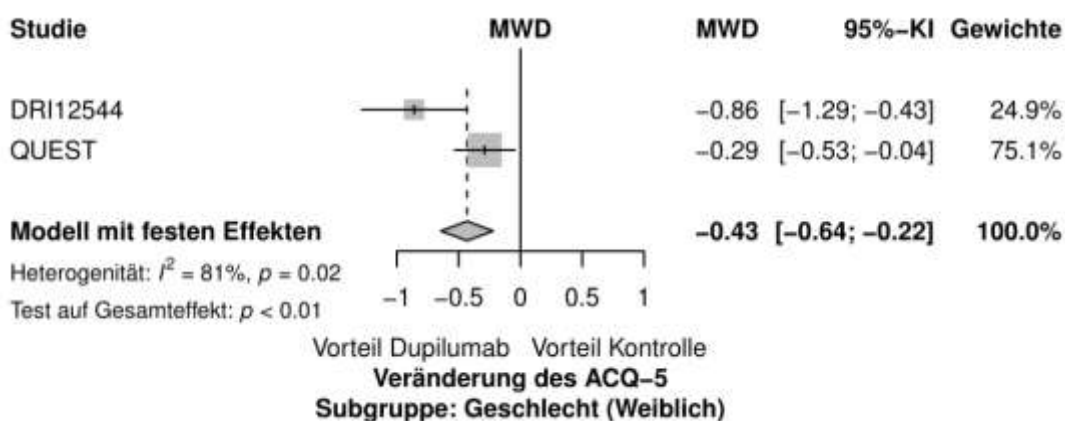


Abbildung 4-136: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

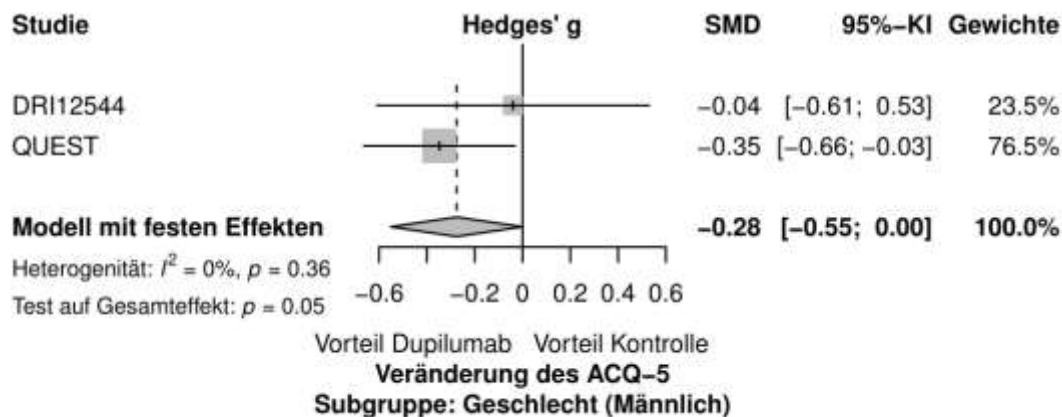


Abbildung 4-137: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

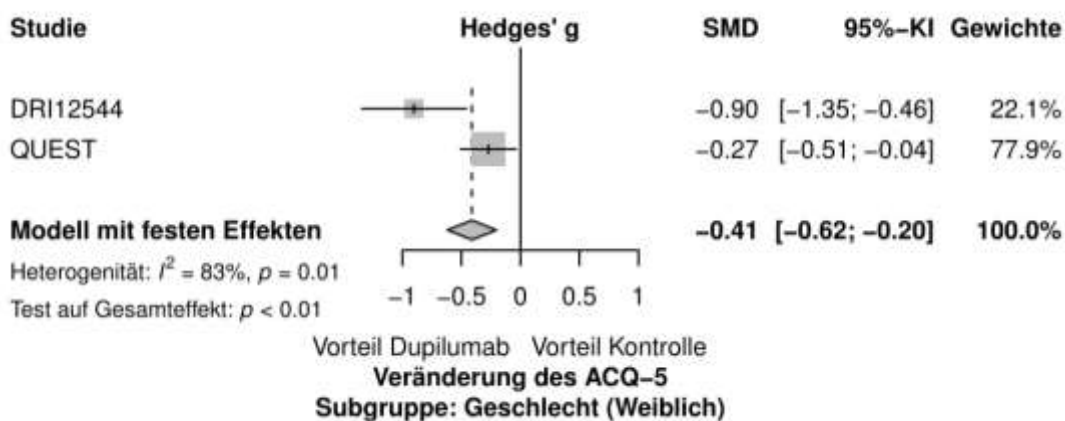


Abbildung 4-138: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

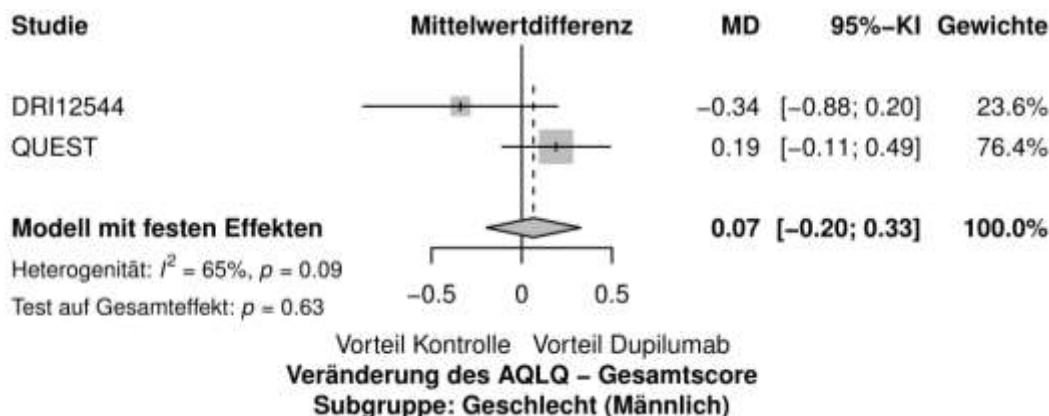


Abbildung 4-139: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

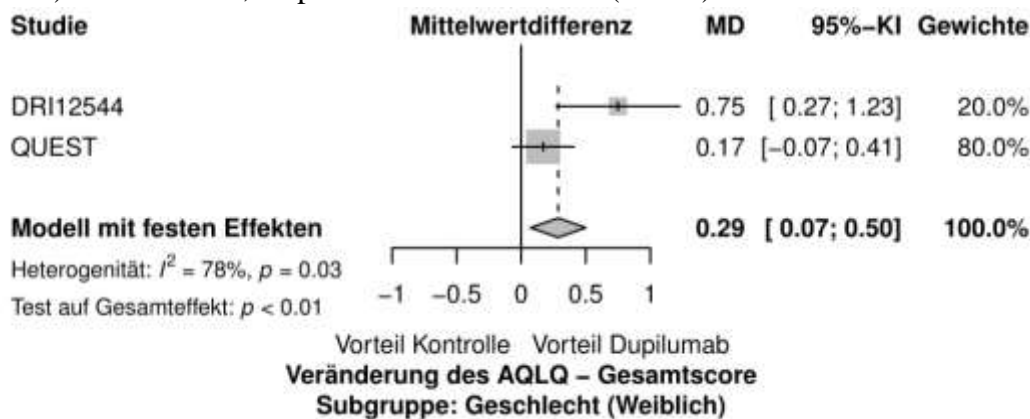


Abbildung 4-140: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

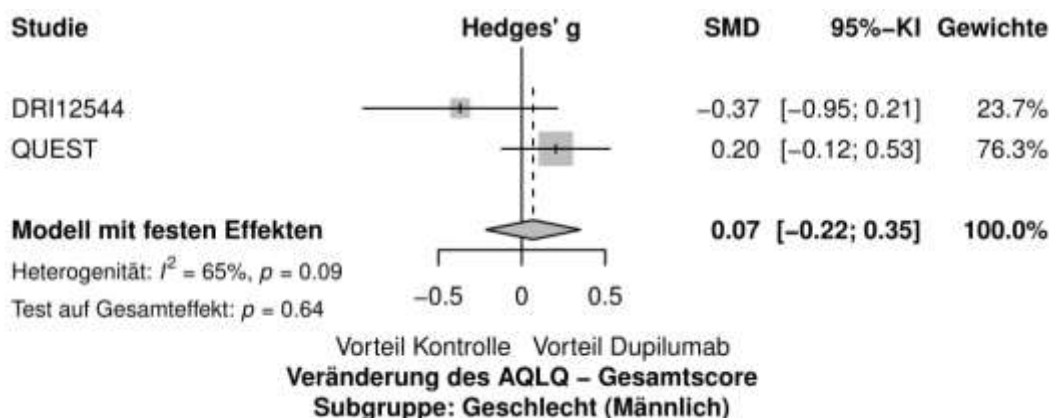


Abbildung 4-141: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

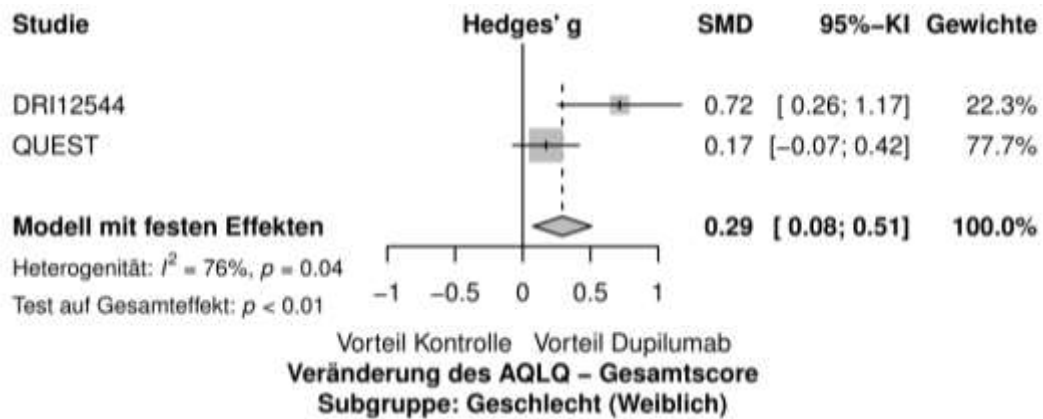


Abbildung 4-142: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

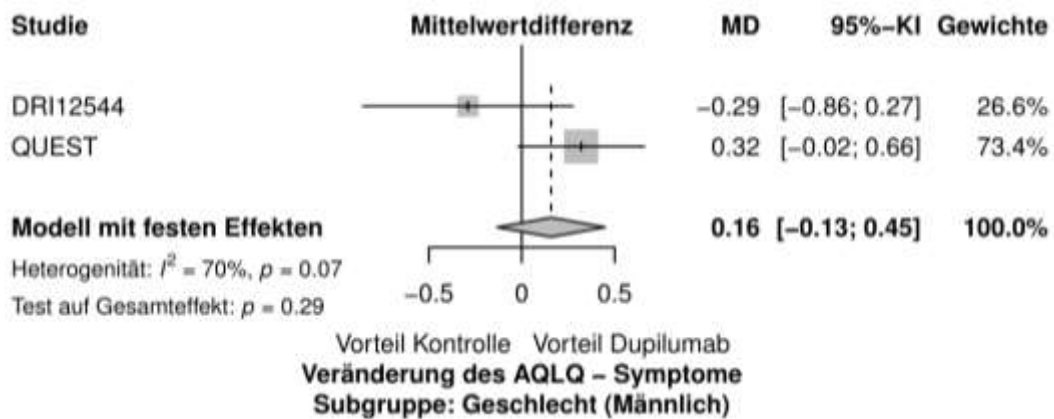


Abbildung 4-143: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

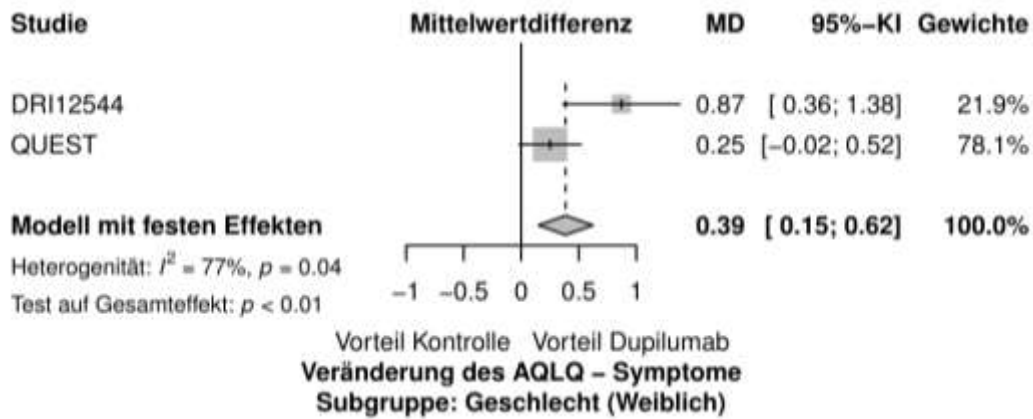


Abbildung 4-144: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

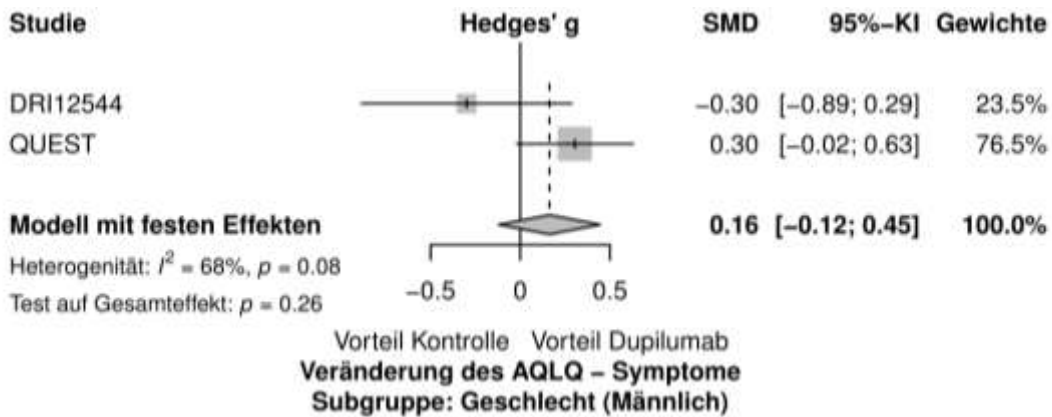


Abbildung 4-145: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

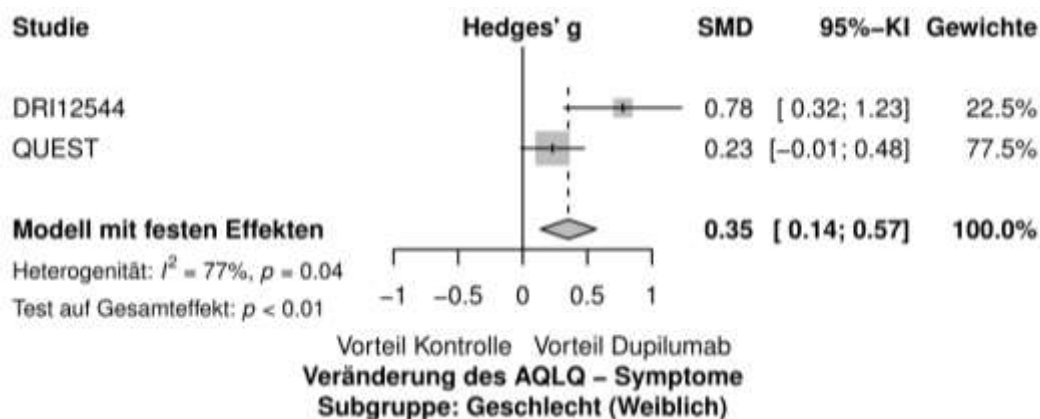


Abbildung 4-146: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

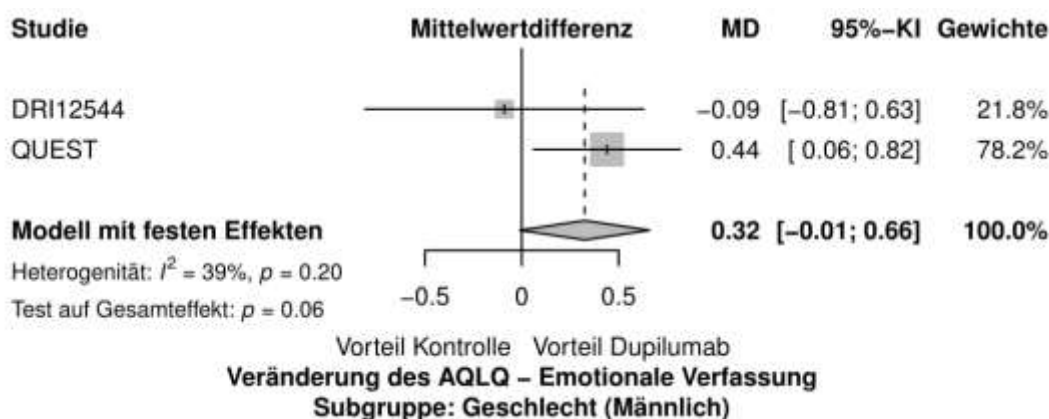


Abbildung 4-147: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

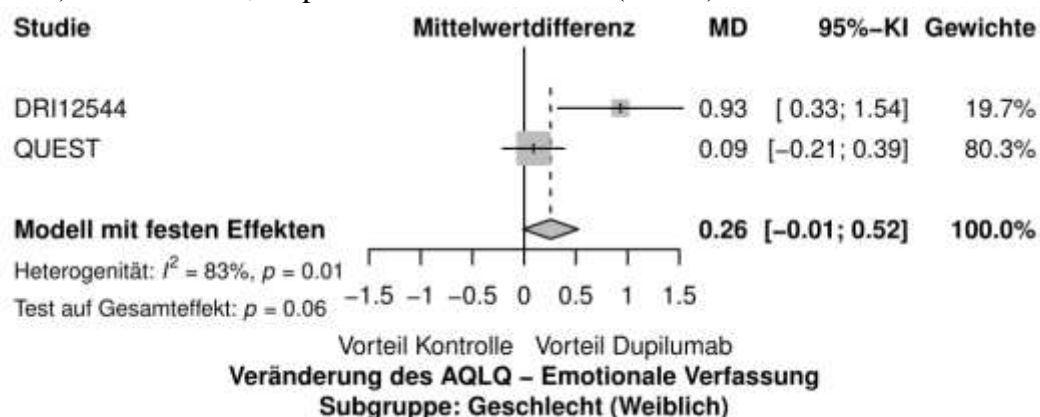


Abbildung 4-148: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

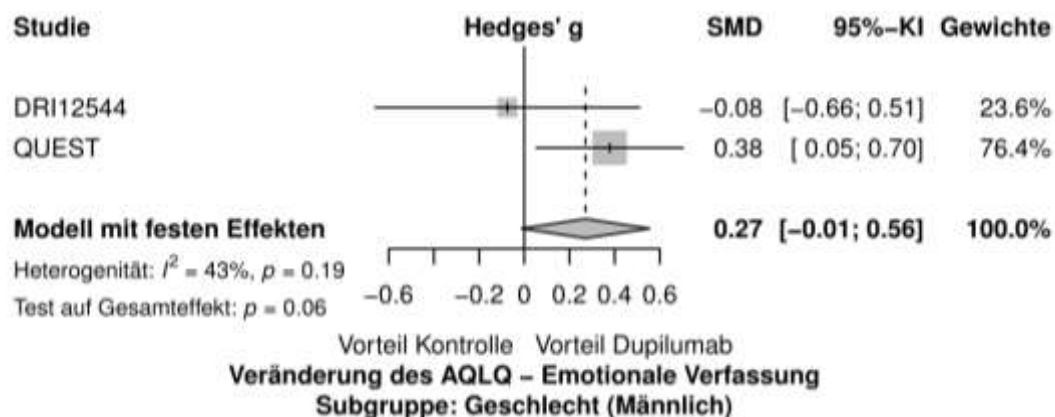


Abbildung 4-149: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

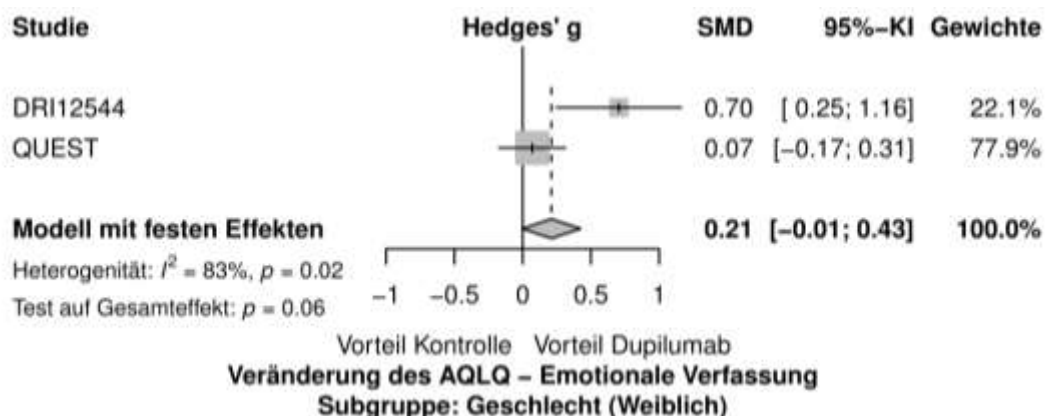


Abbildung 4-150: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

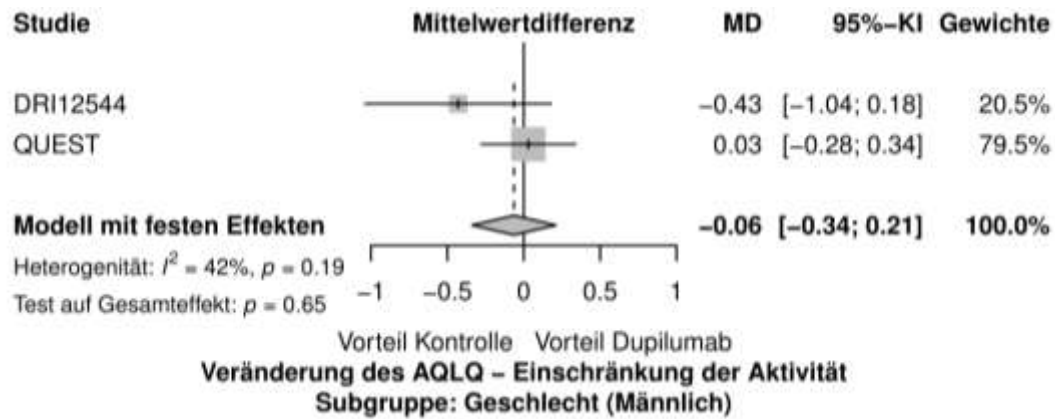


Abbildung 4-151: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Einschränkung der Aktivität für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

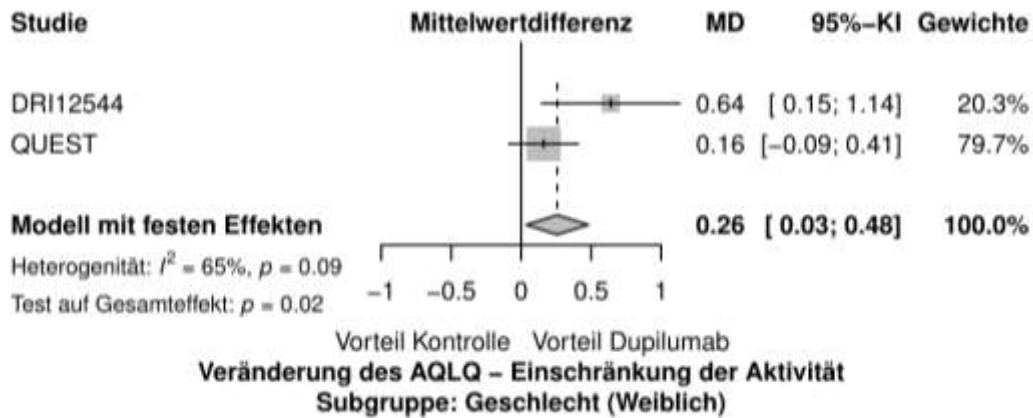


Abbildung 4-152: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Einschränkung der Aktivität für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

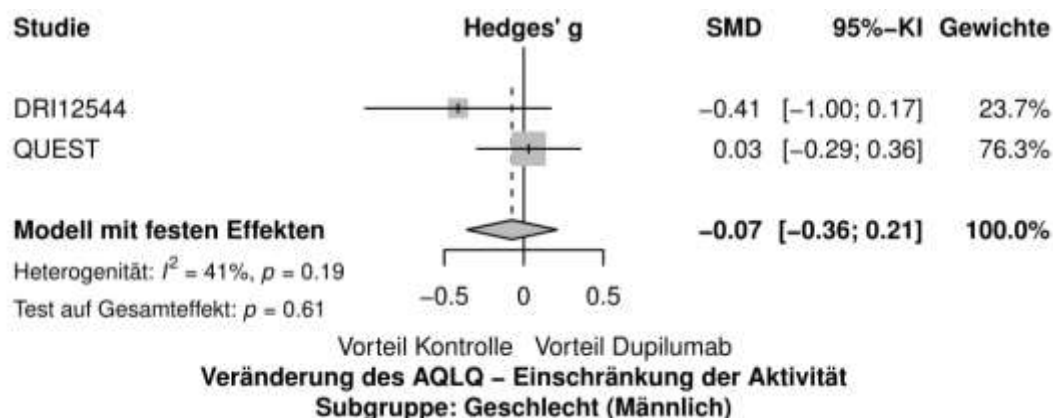


Abbildung 4-153: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Einschränkung der Aktivität für die Subgruppe Geschlecht (Männlich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

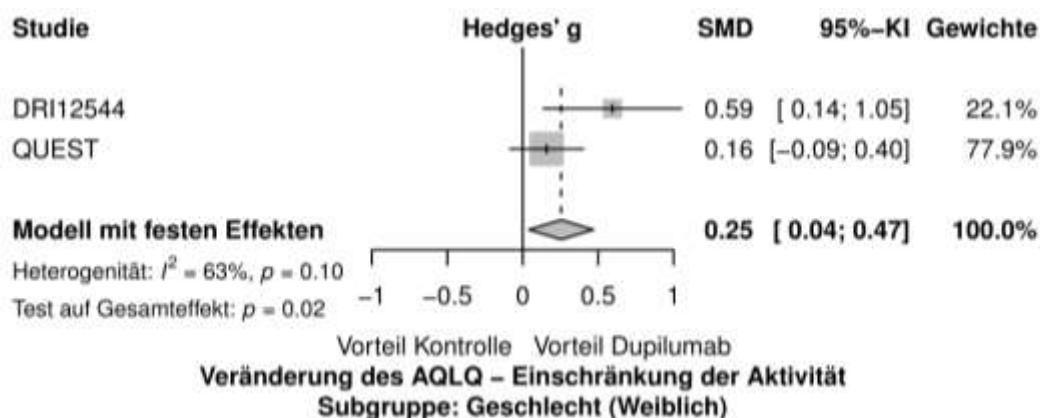


Abbildung 4-154: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Einschränkung der Aktivität für die Subgruppe Geschlecht (Weiblich) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

Subgruppe: Region

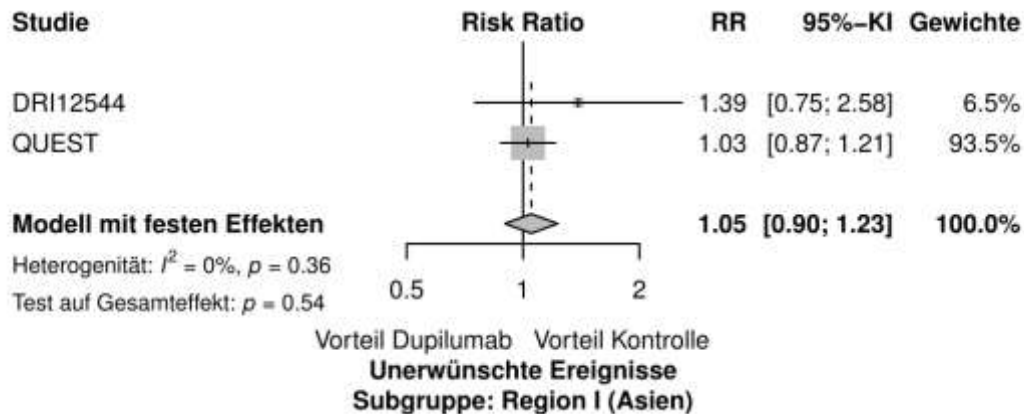


Abbildung 4-155: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe Region I (Asien) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

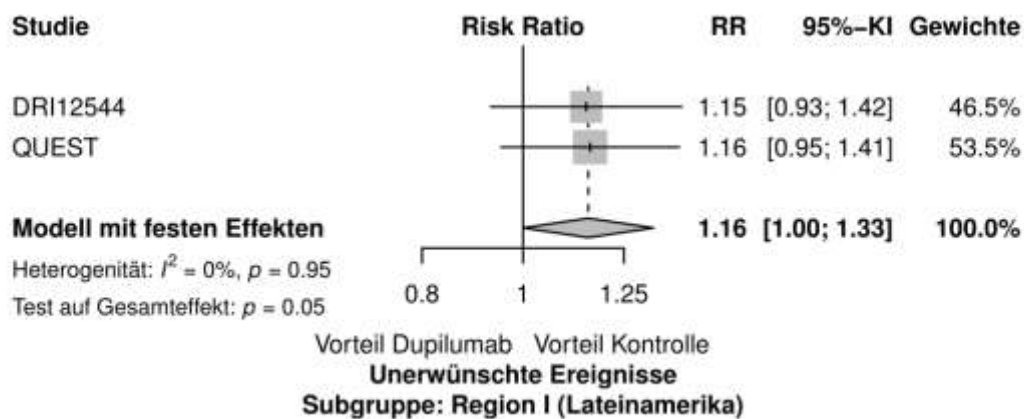


Abbildung 4-156: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe Region I (Lateinamerika) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

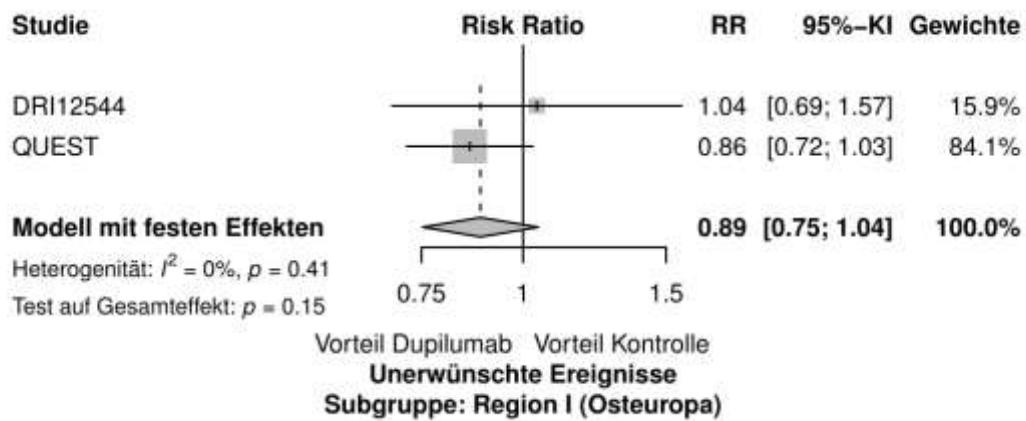


Abbildung 4-157: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe Region I (Osteuropa) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

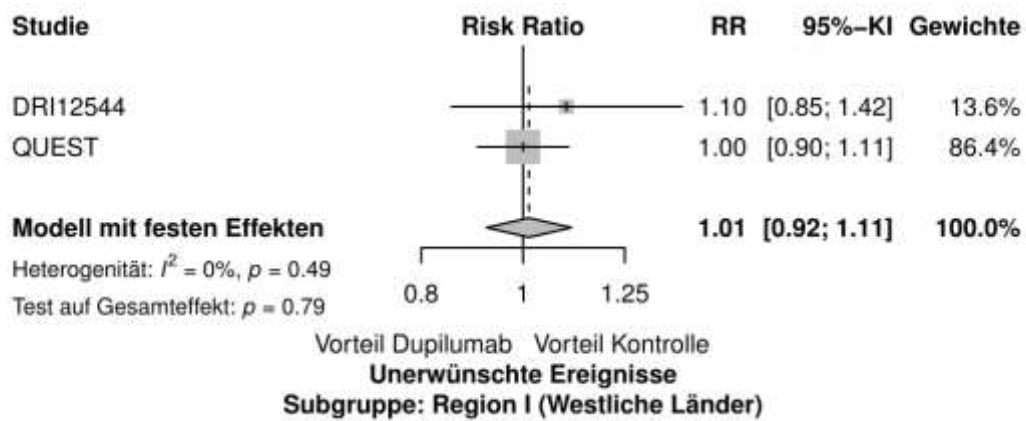


Abbildung 4-158: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse für die Subgruppe Region I (Westliche Länder) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

Subgruppe: Asthmaexazerbationen

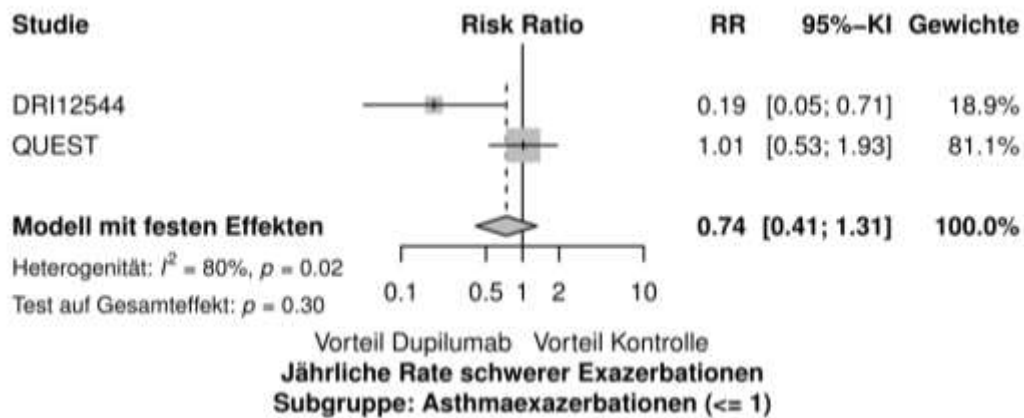


Abbildung 4-159: Meta-Analyse für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

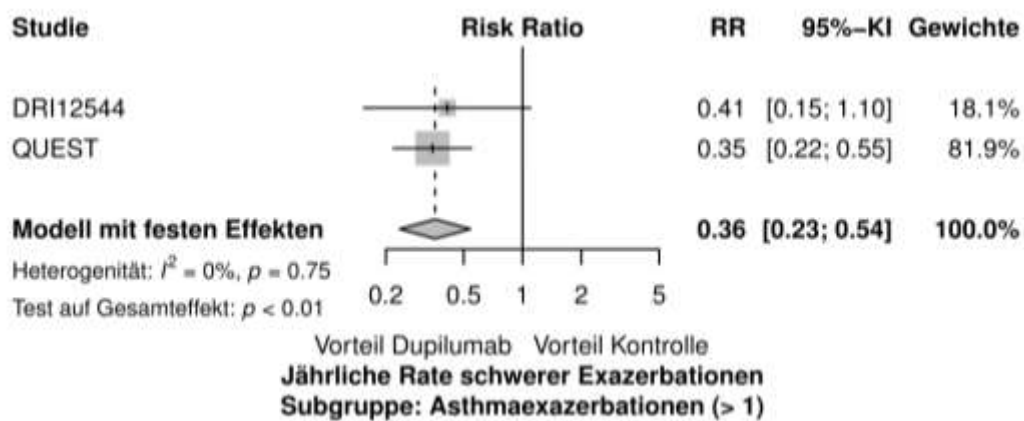


Abbildung 4-160: Meta-Analyse für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

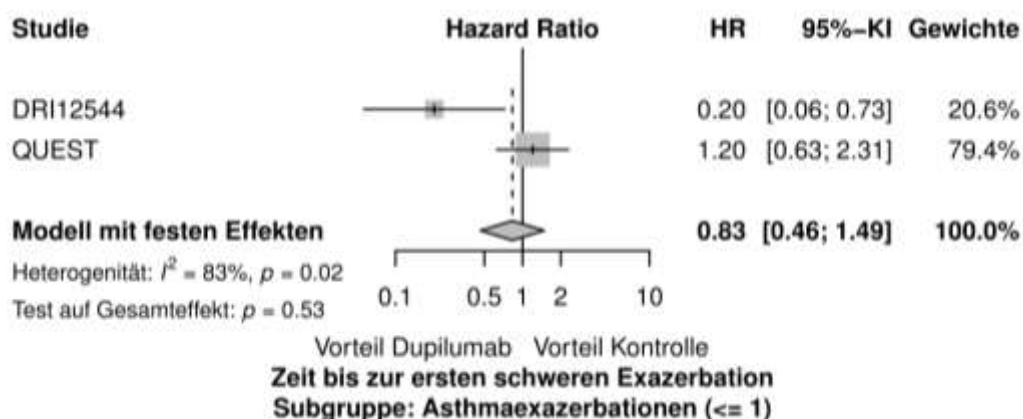


Abbildung 4-161: Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

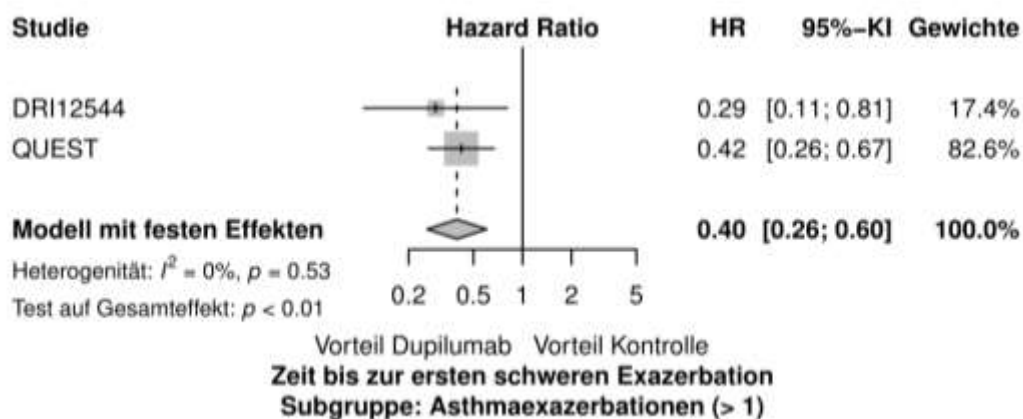


Abbildung 4-162: Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

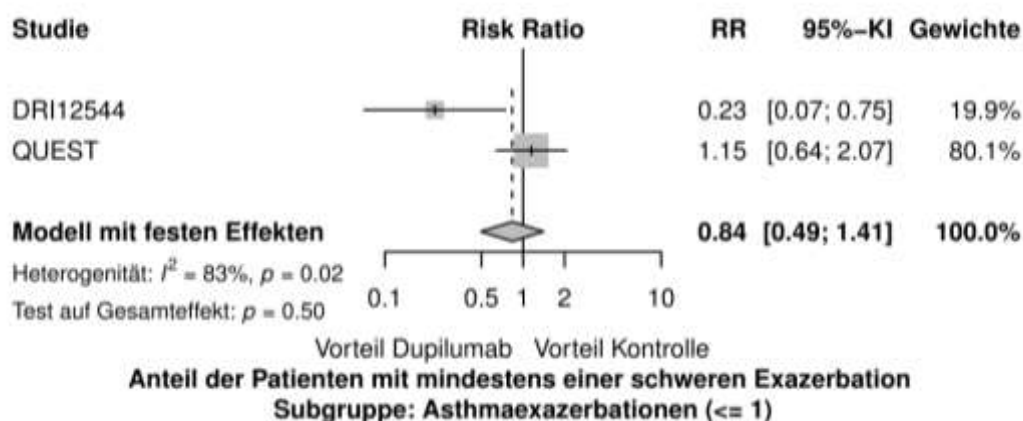


Abbildung 4-163: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

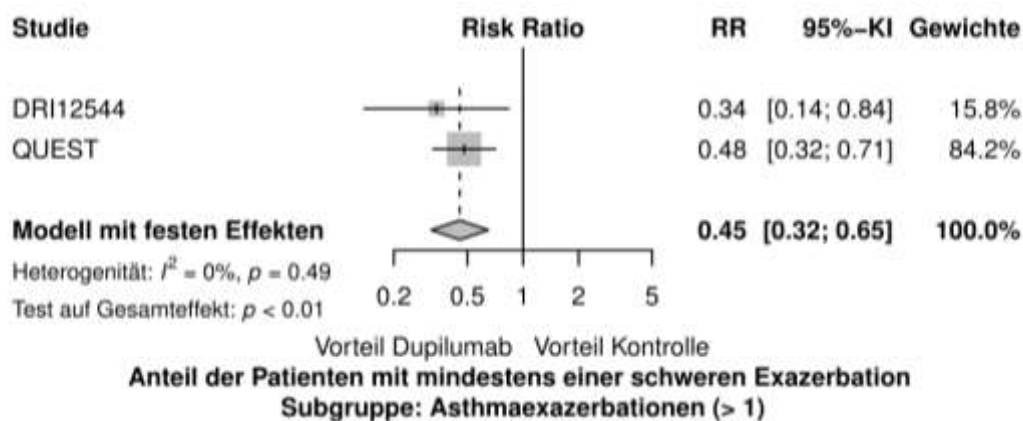


Abbildung 4-164: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

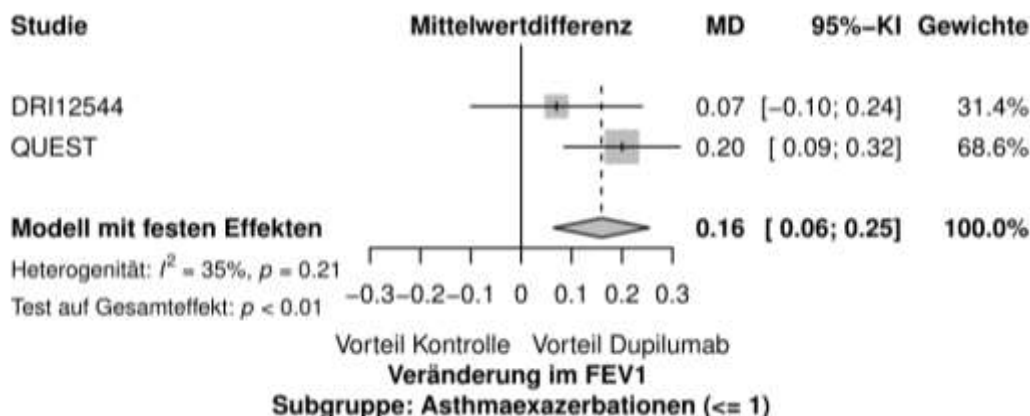


Abbildung 4-165: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high} Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

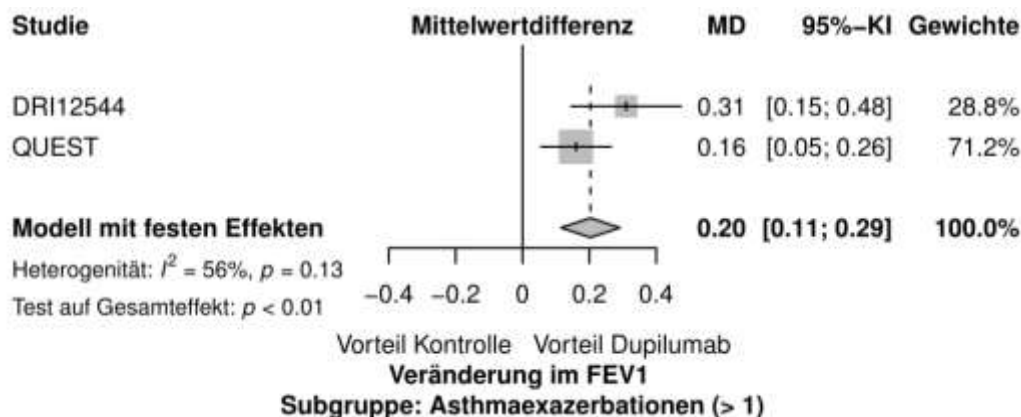


Abbildung 4-166: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high} Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

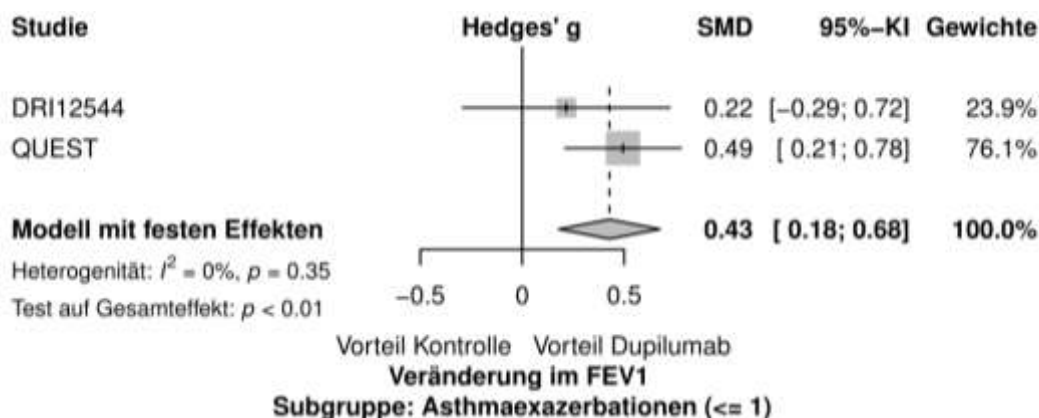


Abbildung 4-167: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

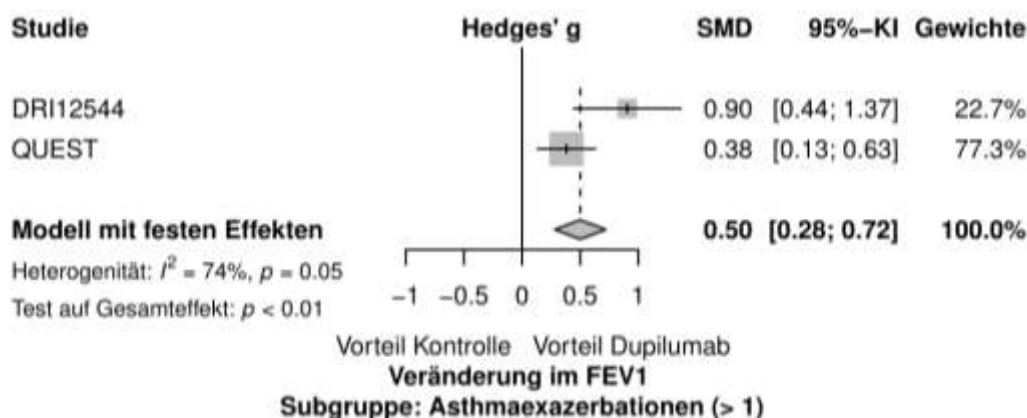


Abbildung 4-168: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

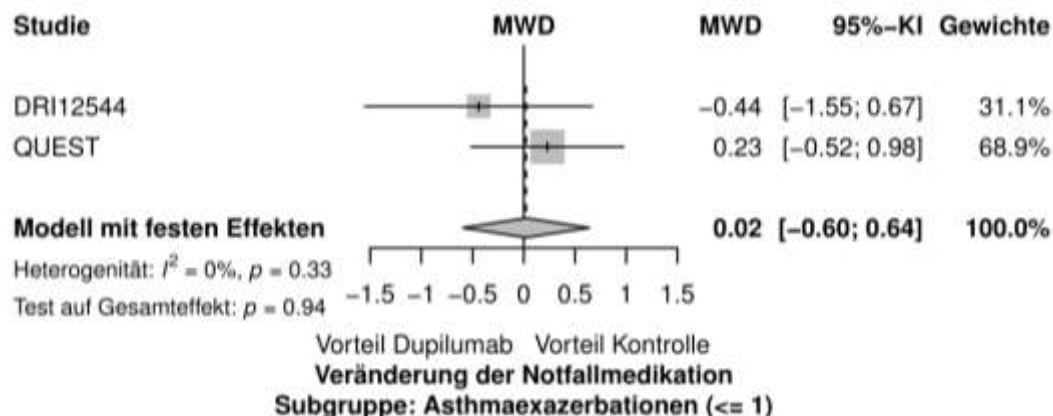


Abbildung 4-169: Meta-Analyse für die Veränderung der Notfallmedikation für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

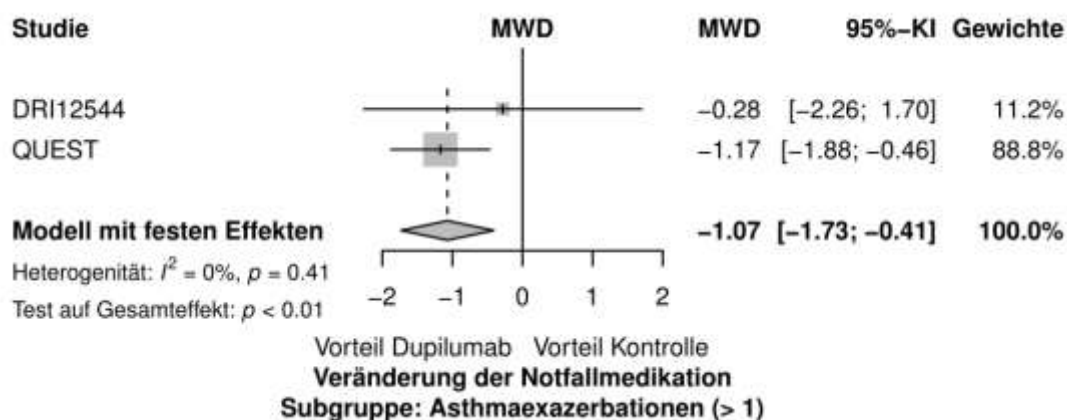


Abbildung 4-170: Meta-Analyse für die Veränderung der Notfallmedikation für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

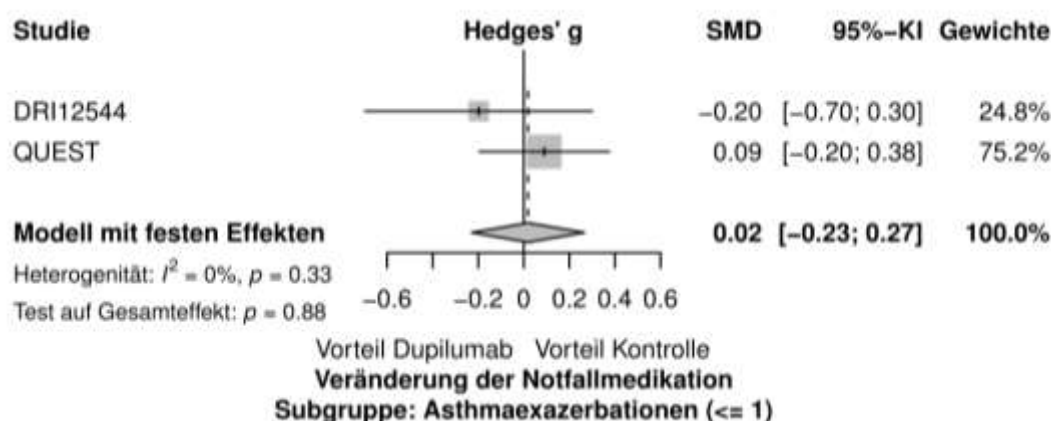


Abbildung 4-171: Meta-Analyse für die Veränderung der Notfallmedikation für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

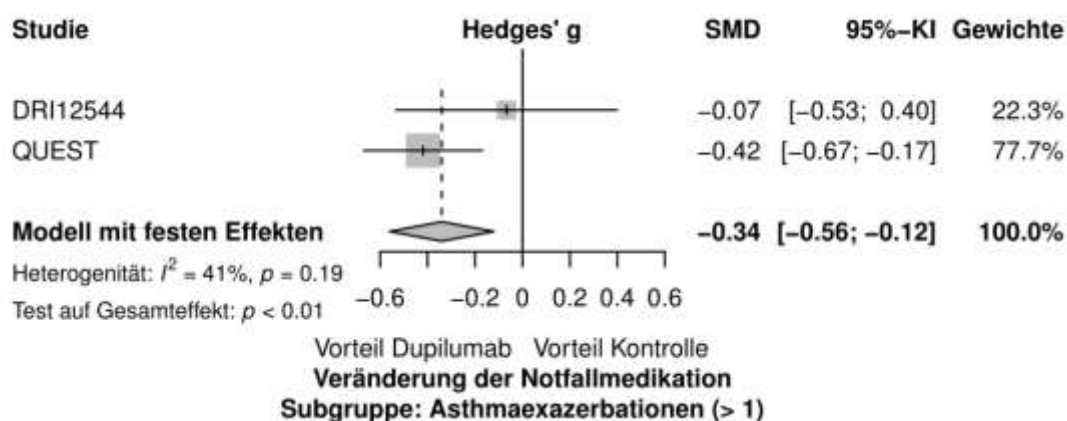


Abbildung 4-172: Meta-Analyse für die Veränderung der Notfallmedikation für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

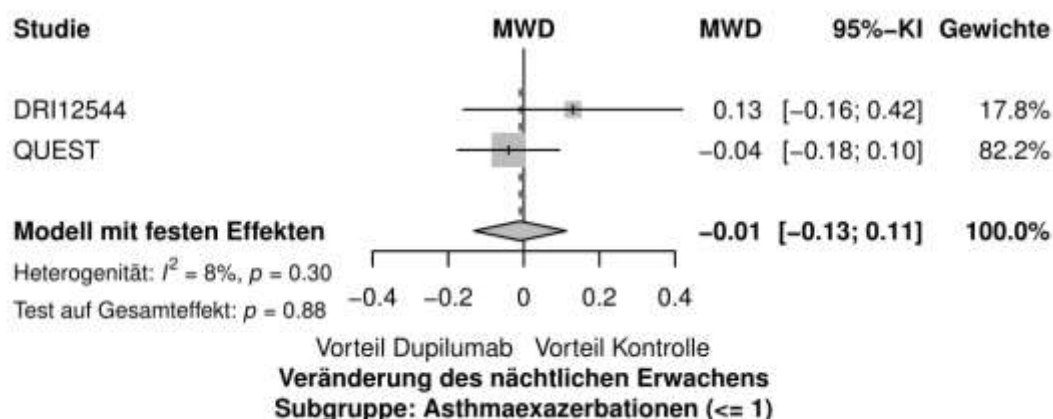


Abbildung 4-173: Meta-Analyse für die Veränderung des nächtlichen Erwachens für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

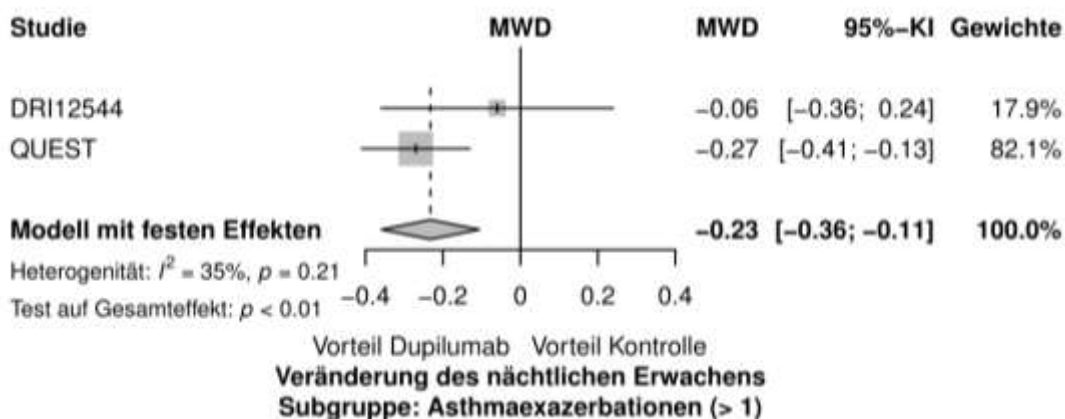


Abbildung 4-174: Meta-Analyse für die Veränderung des nächtlichen Erwachens für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

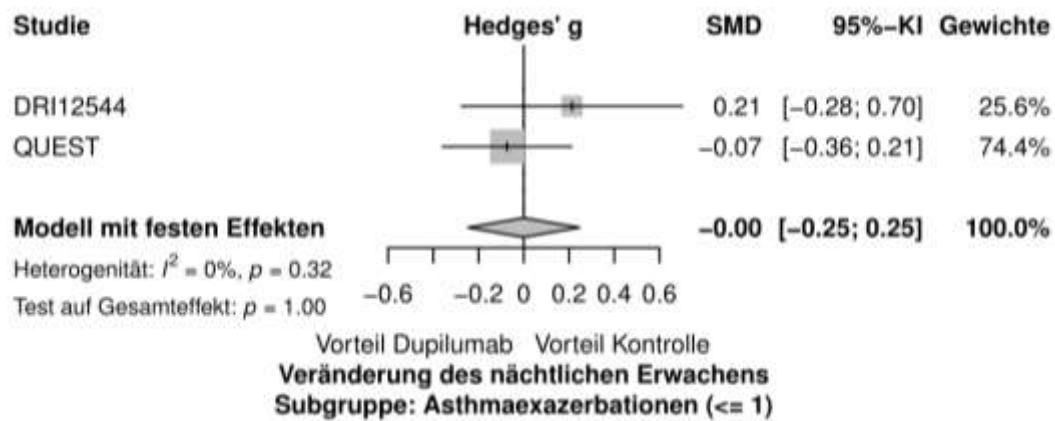


Abbildung 4-175: Meta-Analyse für die Veränderung des nächtlichen Erwachens für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

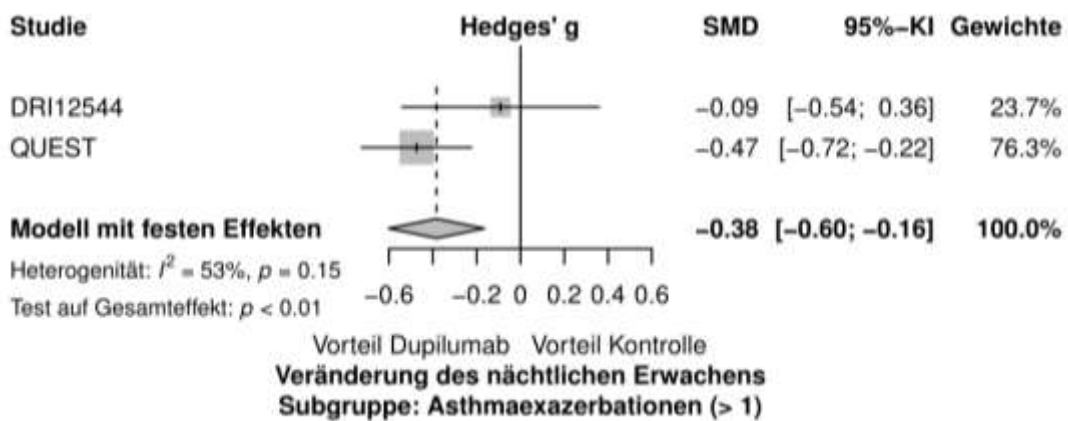


Abbildung 4-176: Meta-Analyse für die Veränderung des nächtlichen Erwachens für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

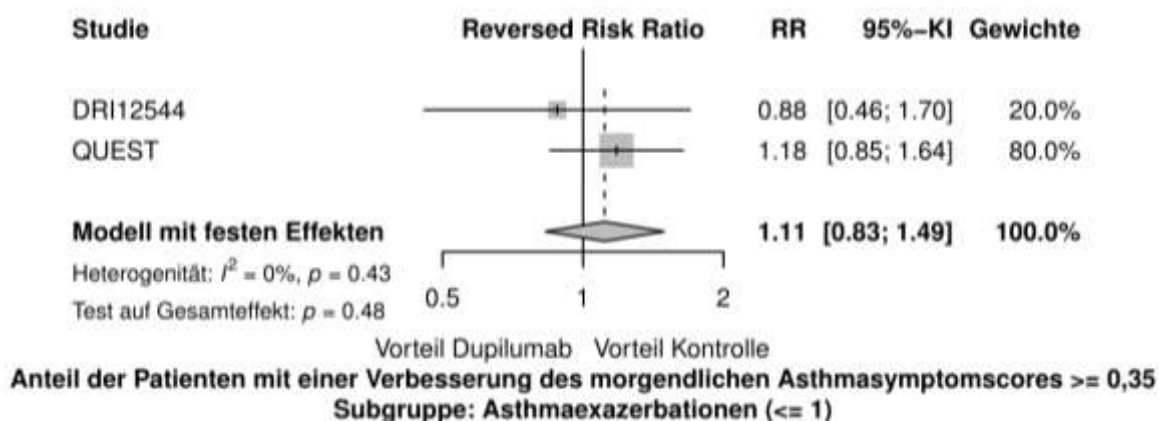


Abbildung 4-177: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptom scores um $\geq 0,35$ für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high} Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

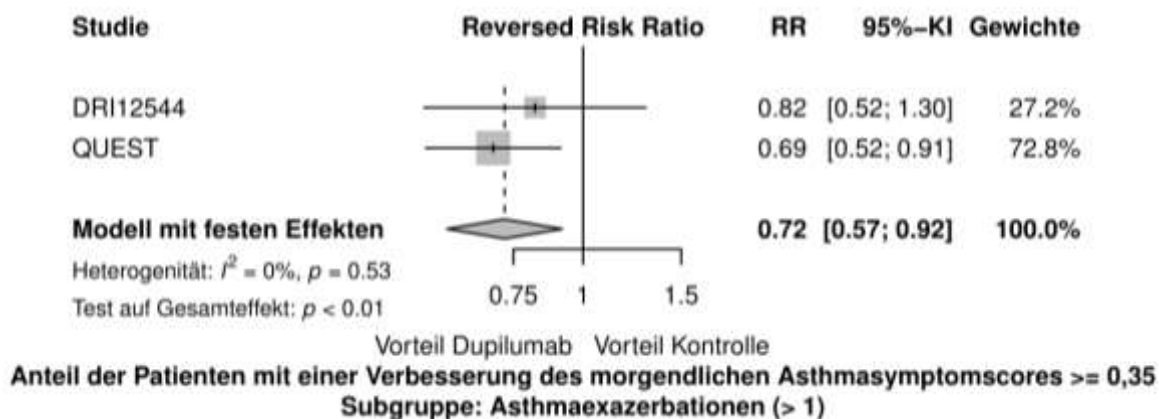


Abbildung 4-178: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptom scores um $\geq 0,35$ für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICS_{high} Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

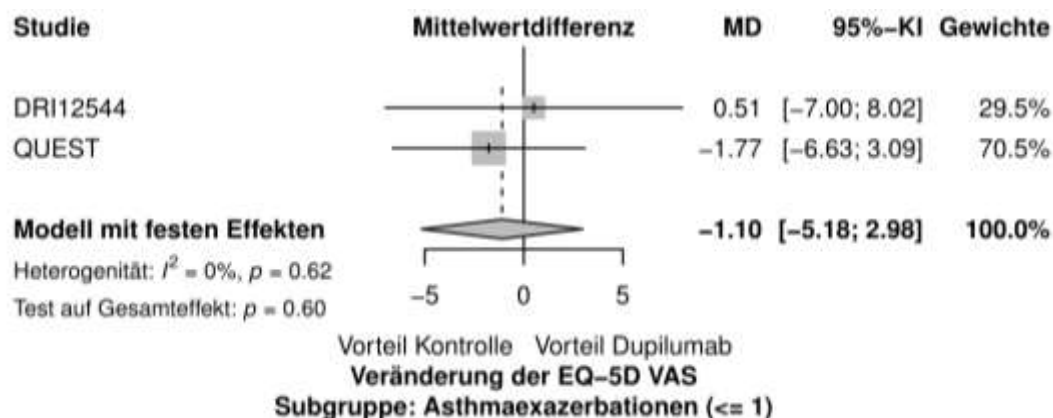


Abbildung 4-179: Meta-Analyse für die Veränderung des EQ-5D VAS für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

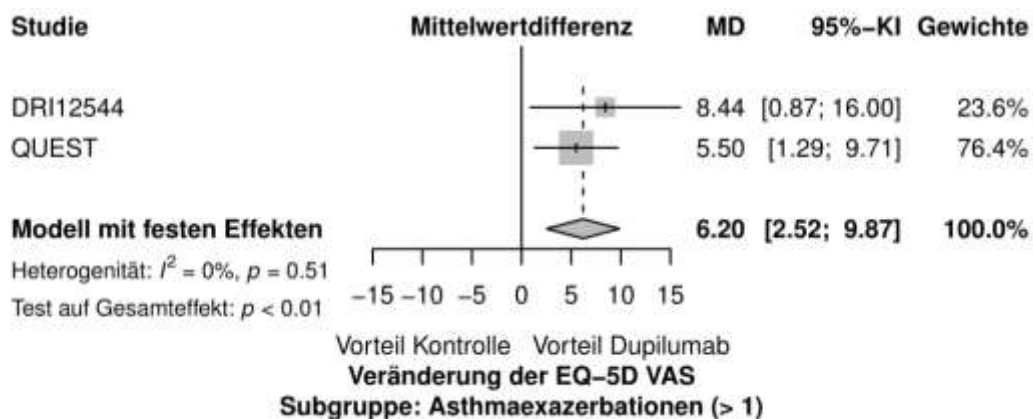


Abbildung 4-180: Meta-Analyse für die Veränderung des EQ-5D VAS für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

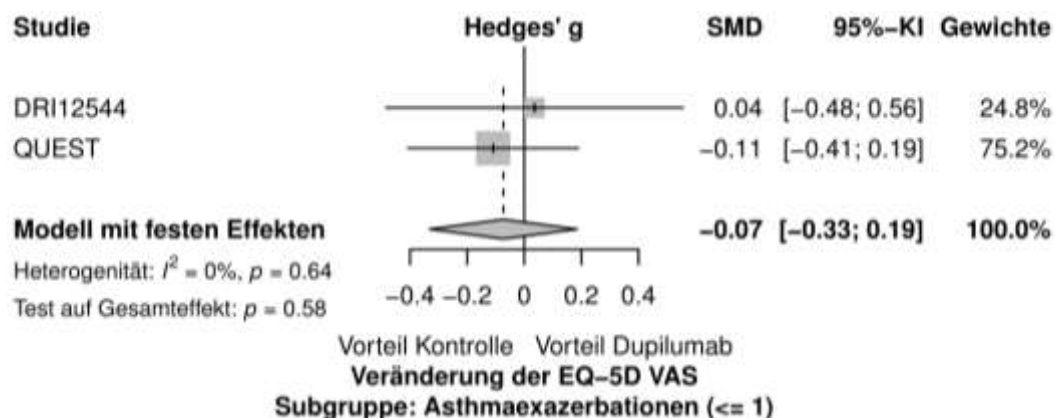


Abbildung 4-181: Meta-Analyse für die Veränderung des EQ-5D VAS für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

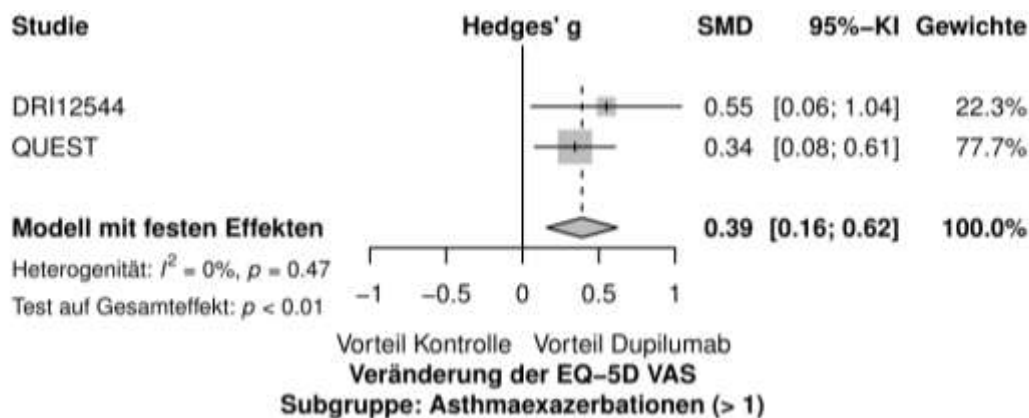


Abbildung 4-182: Meta-Analyse für die Veränderung des EQ-5D VAS für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

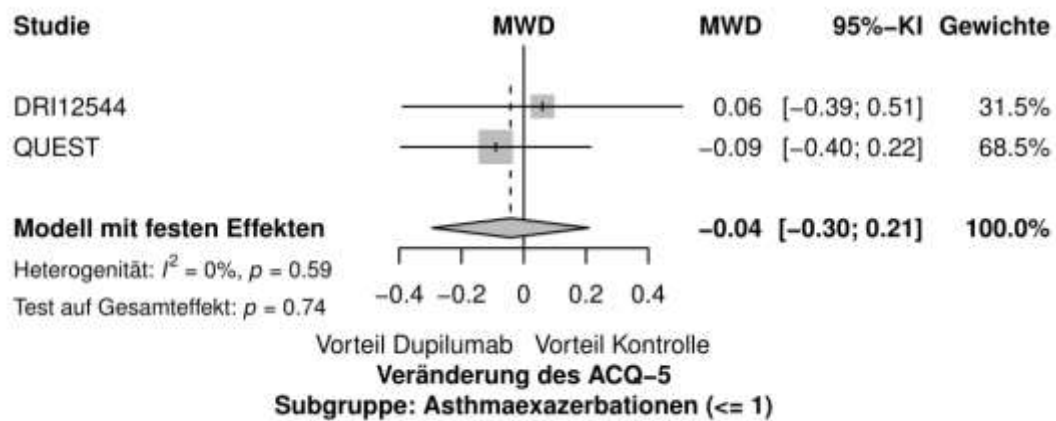


Abbildung 4-183: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

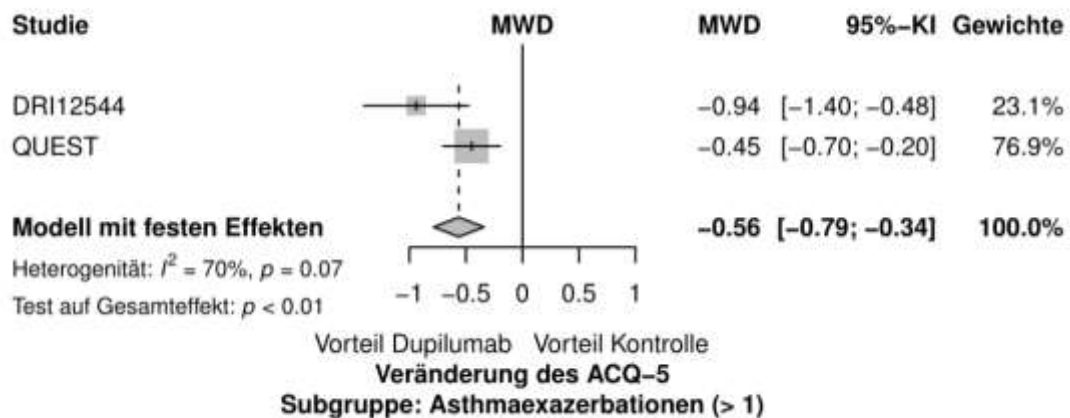


Abbildung 4-184: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

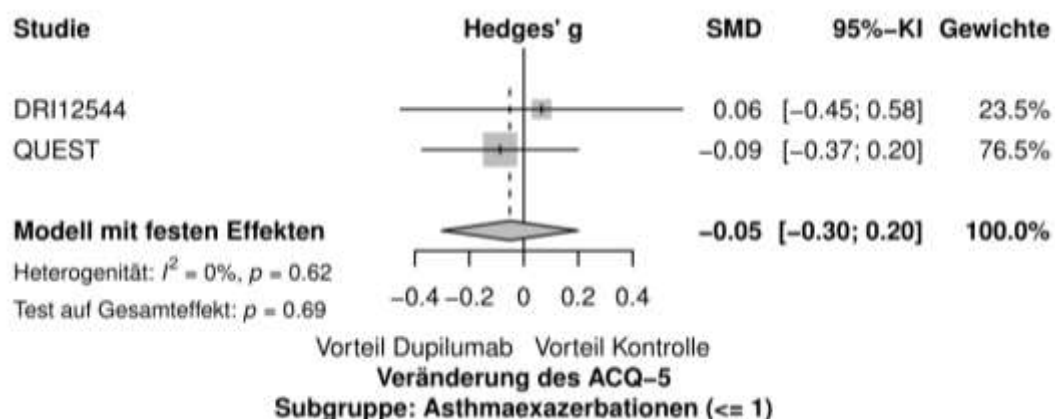


Abbildung 4-185: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

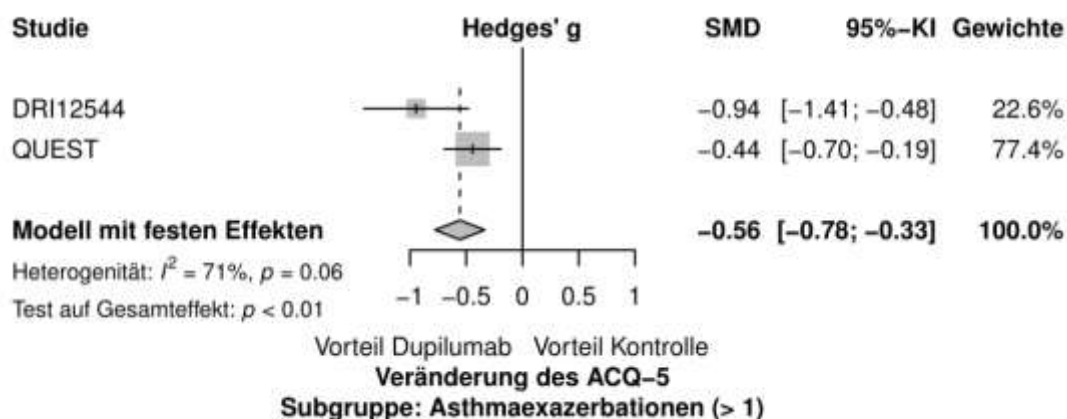


Abbildung 4-186: Meta-Analyse für die Veränderung des ACQ-5 für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

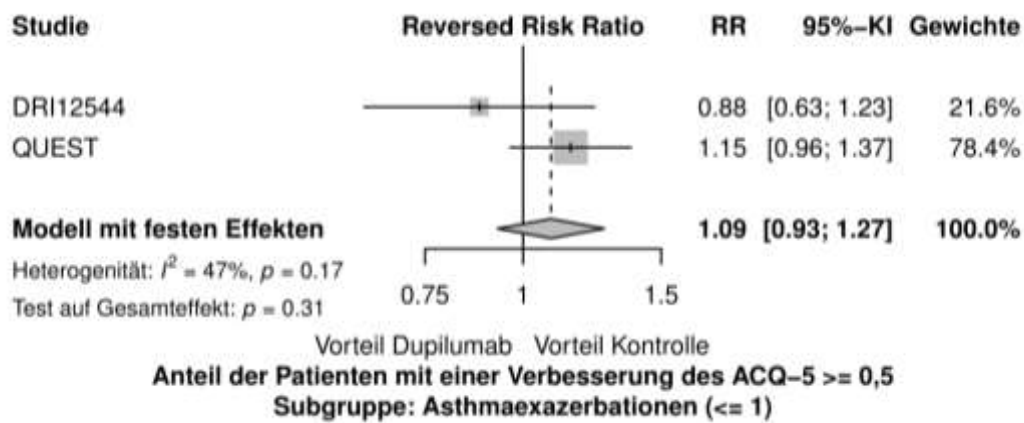


Abbildung 4-187: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

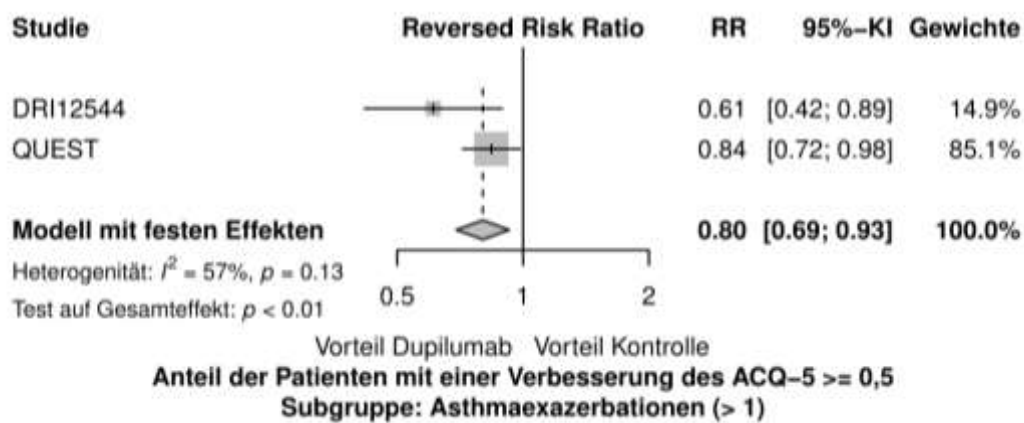


Abbildung 4-188: Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo

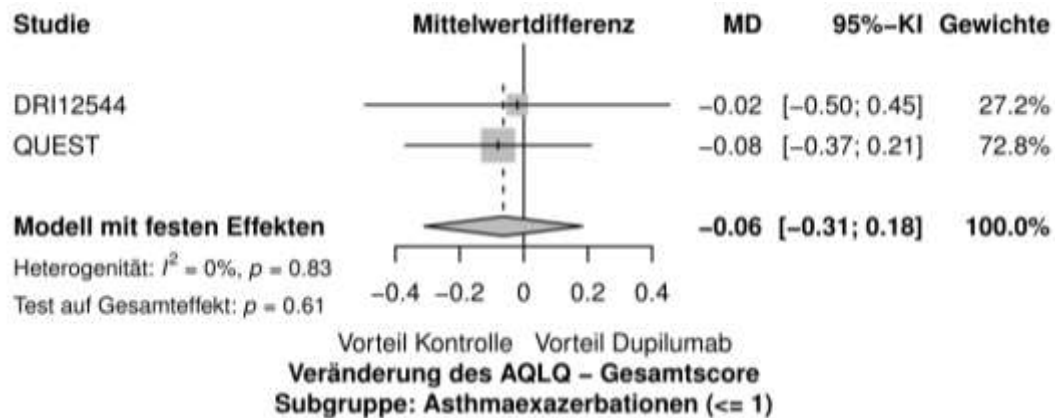


Abbildung 4-189: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

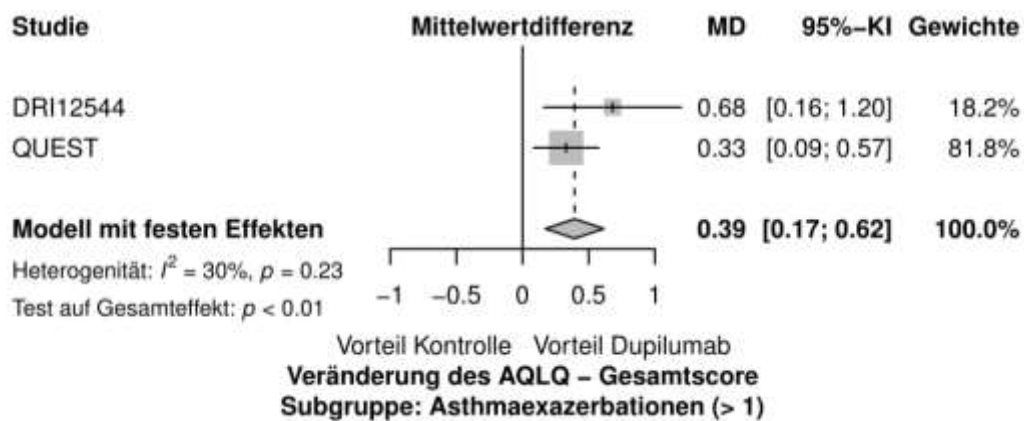


Abbildung 4-190: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

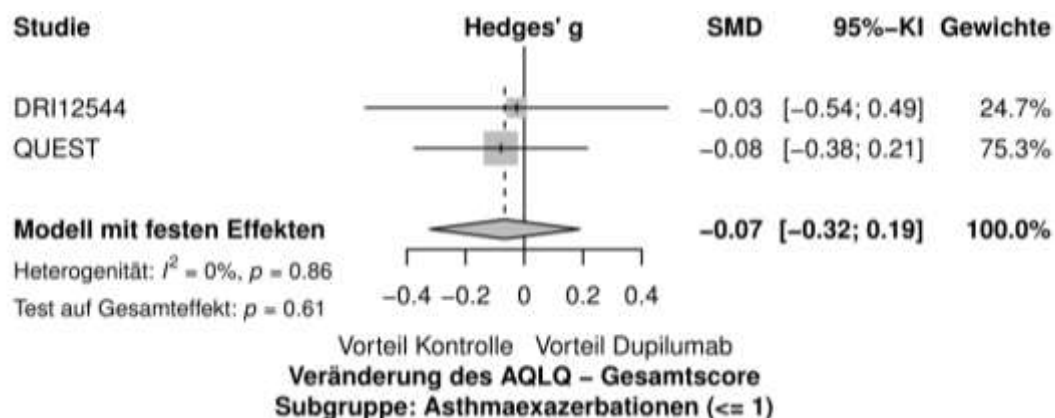


Abbildung 4-191: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

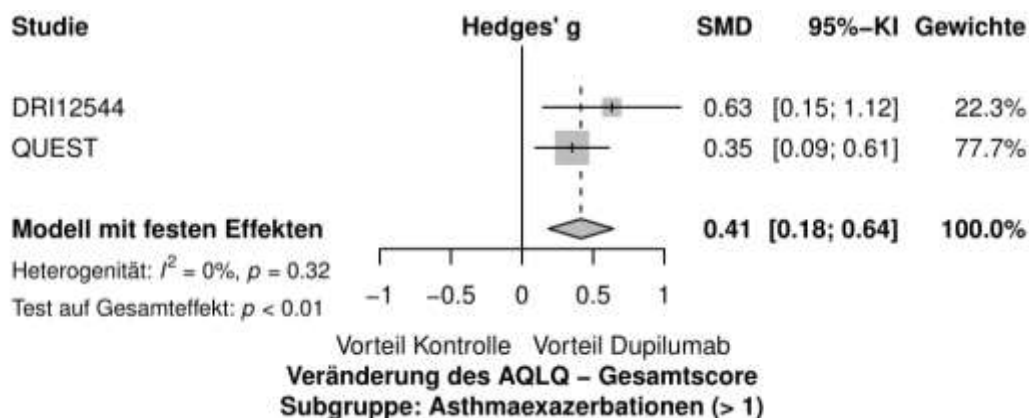


Abbildung 4-192: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Gesamtscore für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

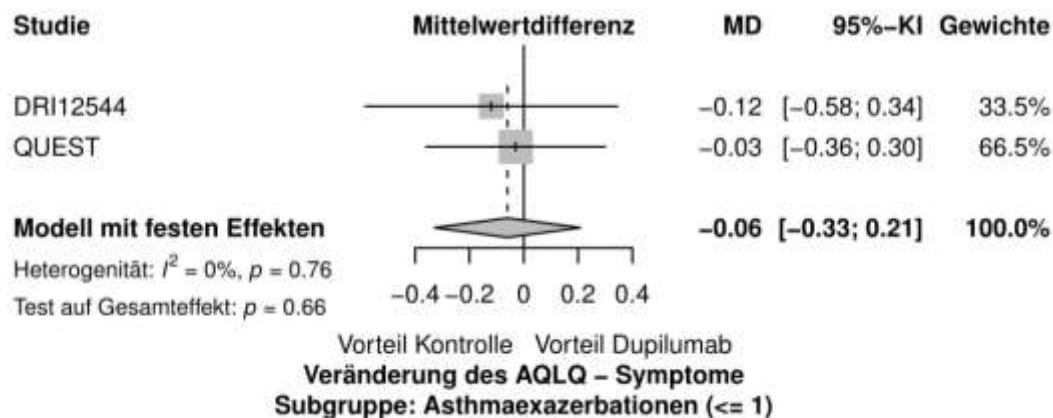


Abbildung 4-193: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

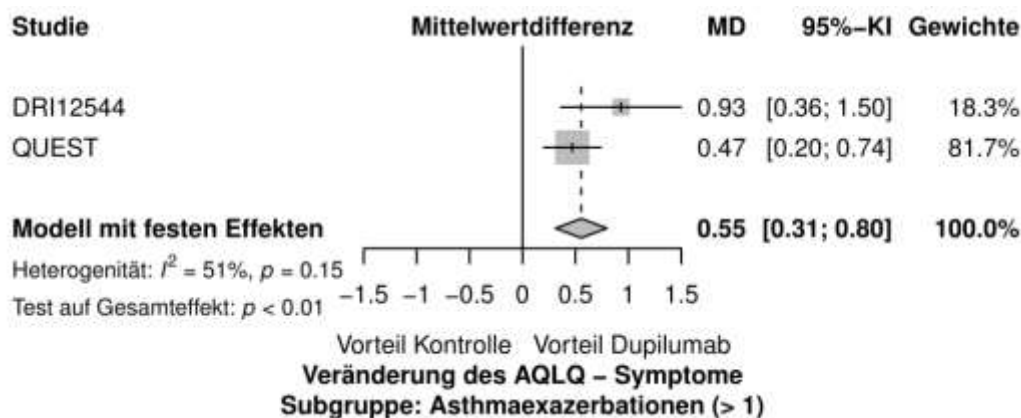


Abbildung 4-194: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

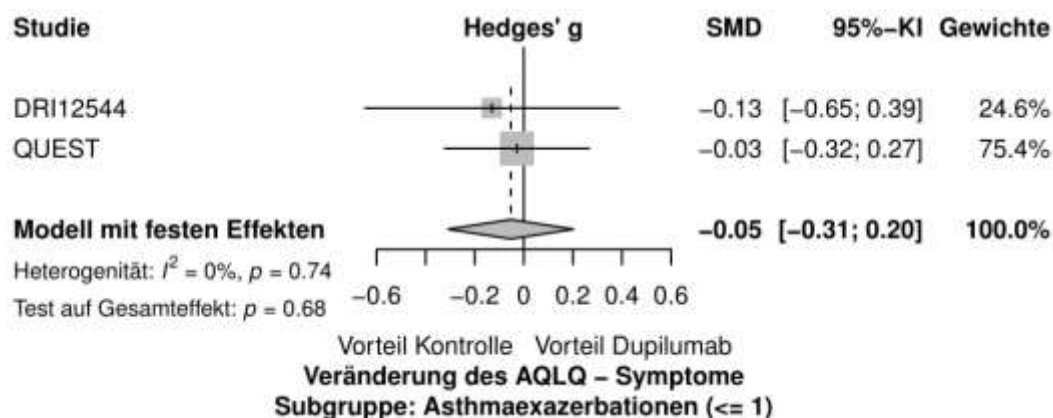


Abbildung 4-195: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

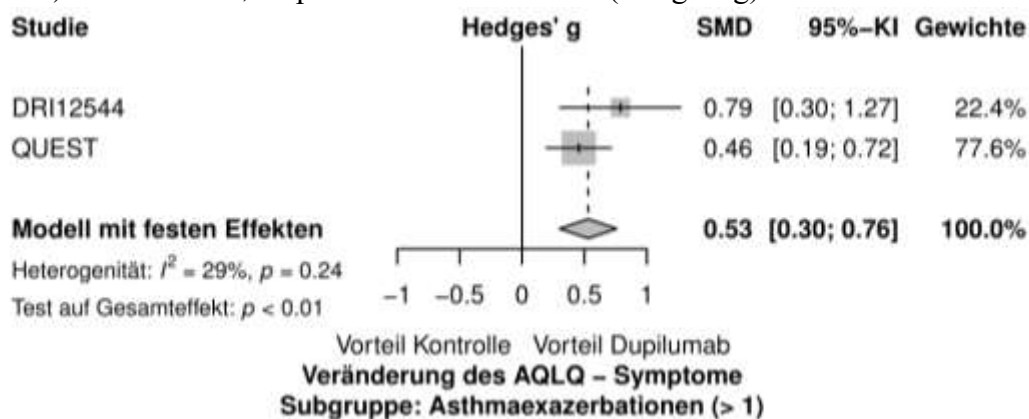


Abbildung 4-196: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Symptome für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

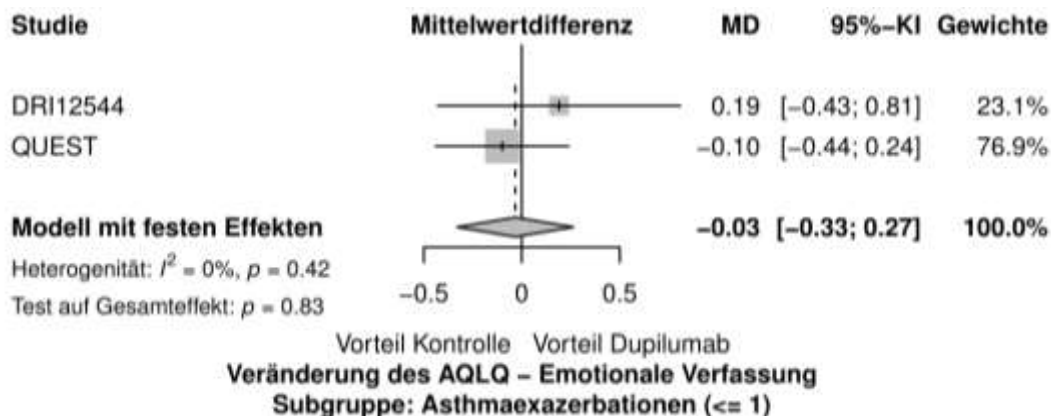


Abbildung 4-197: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

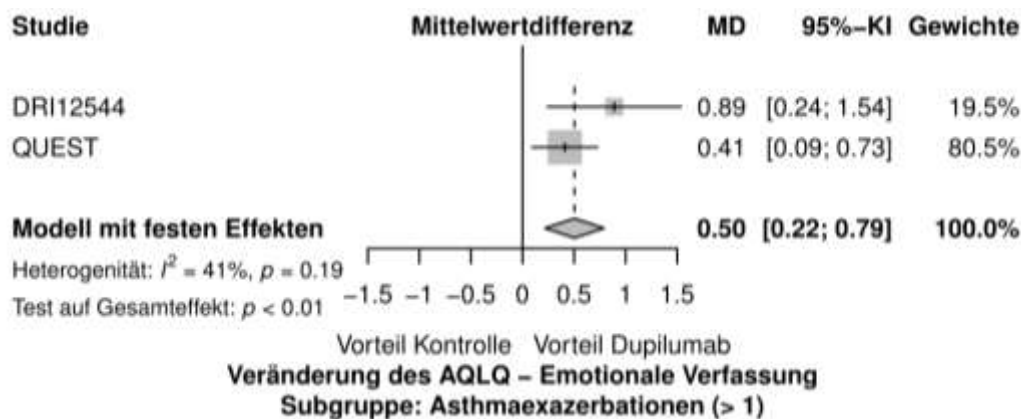


Abbildung 4-198: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

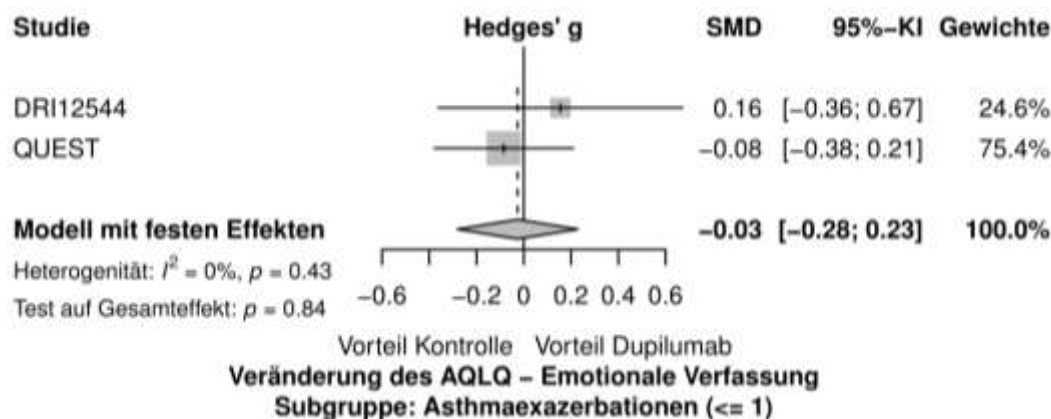


Abbildung 4-199: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (≤ 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

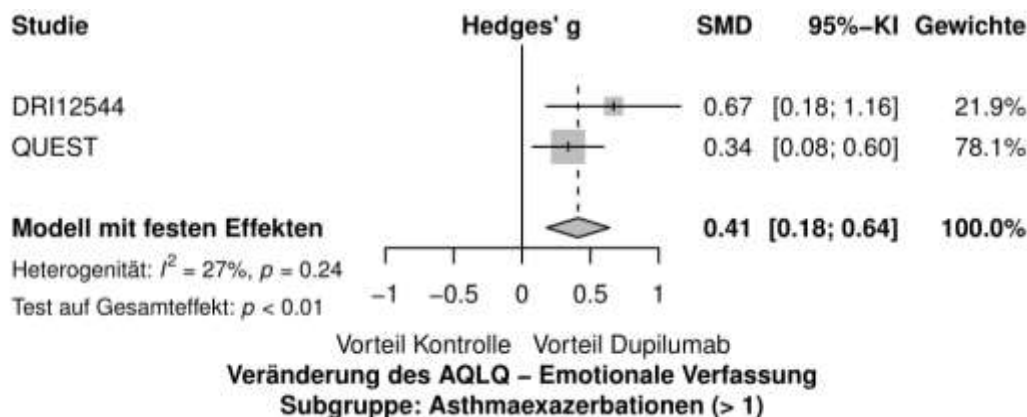


Abbildung 4-200: Meta-Analyse für die Veränderung des AQLQ - Emotionale Verfassung für die Subgruppe Asthmaexazerbationen (> 1) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

Subgruppe: Alter bei Asthmaerkrankung

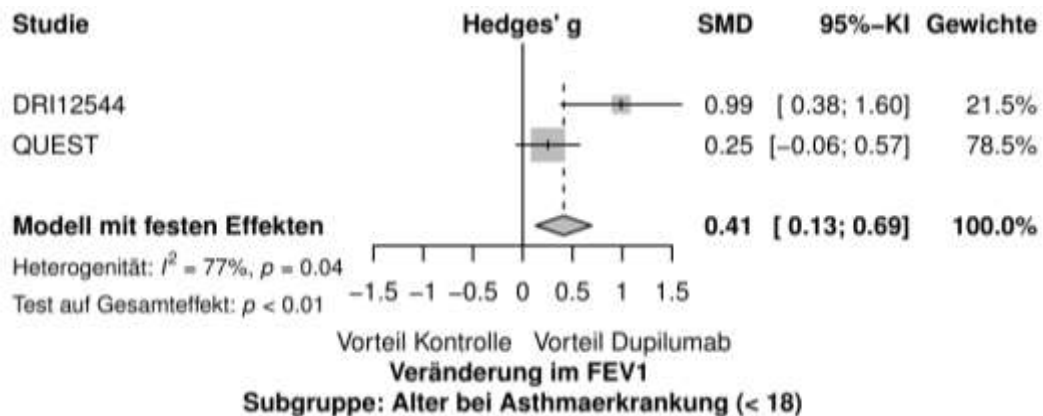


Abbildung 4-201: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Alter bei Asthmaerkrankung (< 18) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

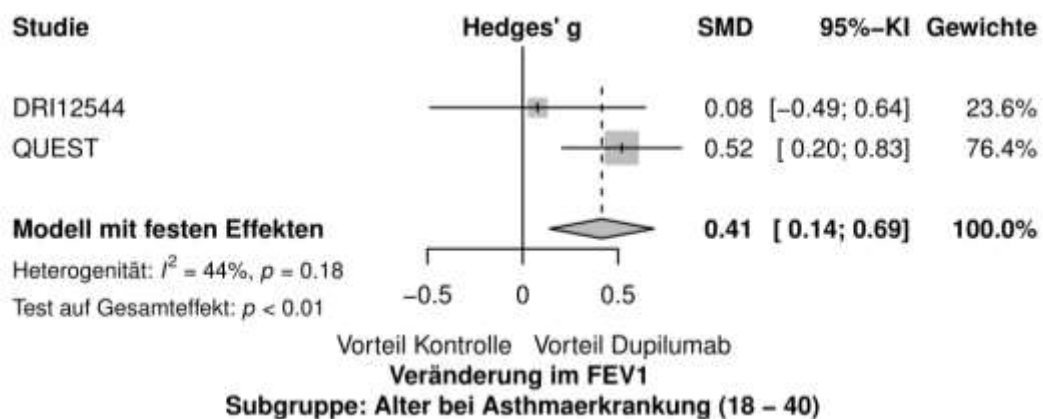


Abbildung 4-202: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Alter bei Asthmaerkrankung (18 - 40) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

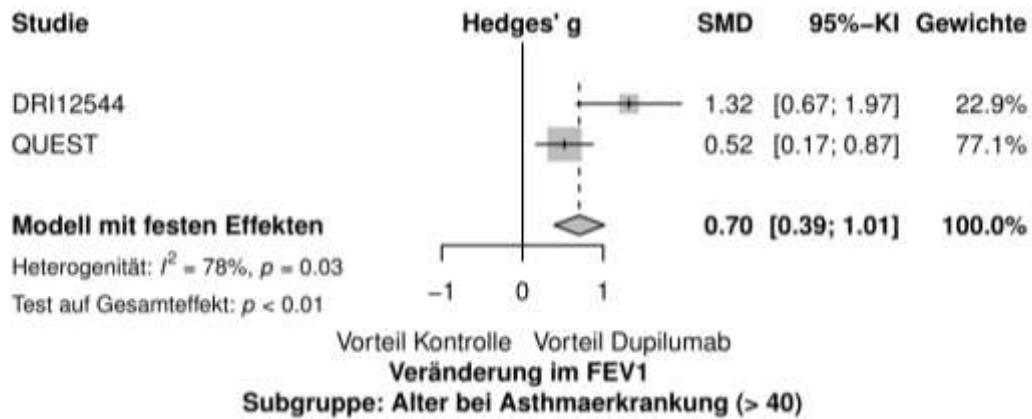


Abbildung 4-203: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Alter bei Asthmaerkrankung (> 40) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (Hedges' g)

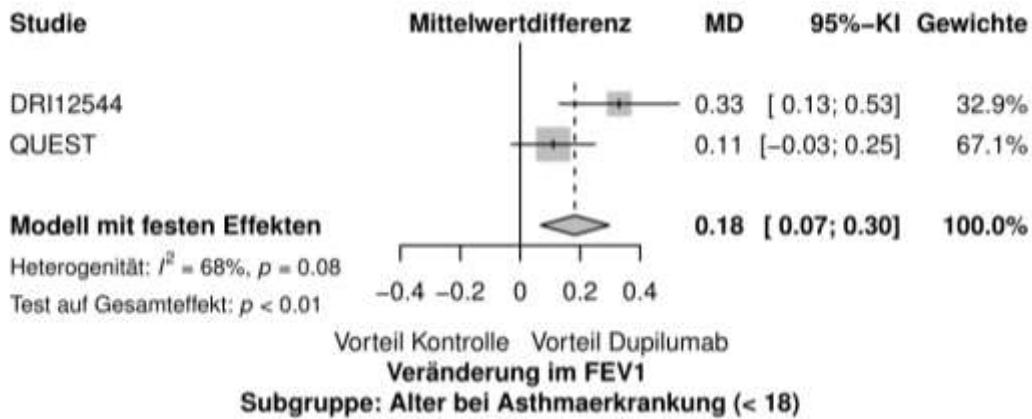


Abbildung 4-204: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Alter bei Asthmaerkrankung (< 18) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

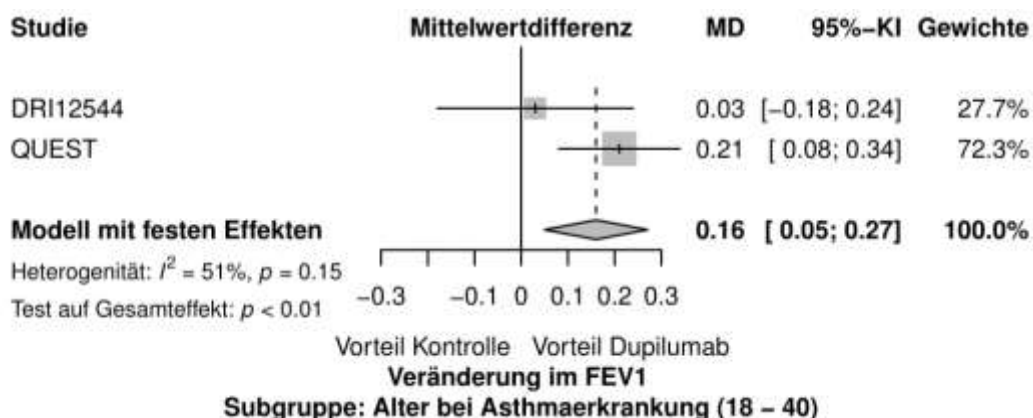


Abbildung 4-205: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Alter bei Asthmaerkrankung (18 - 40) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)

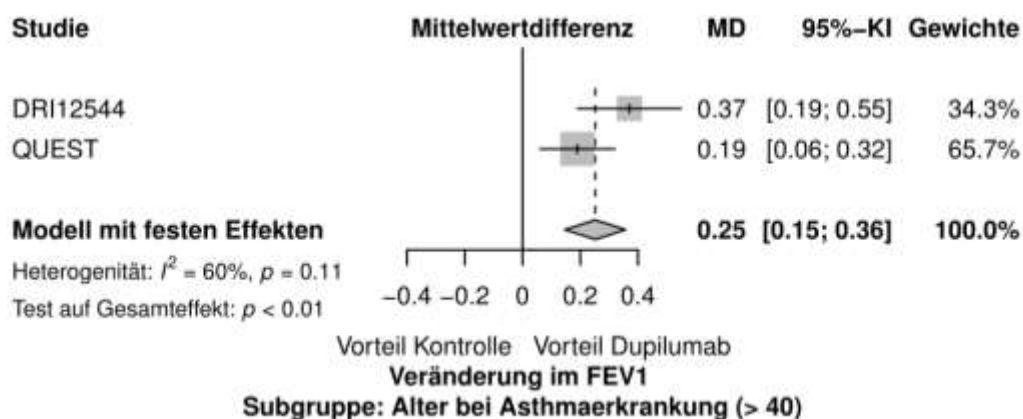


Abbildung 4-206: Meta-Analyse für die Veränderung im FEV1 für die Subgruppe Alter bei Asthmaerkrankung (> 40) in den Studien DRI12544 und QUEST (ICShigh Population) zu Woche 24; Dupilumab versus Placebo (MWD)