

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 F

*Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem,
unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik	21
4.2.1 Fragestellung	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	24
4.2.3 Informationsbeschaffung	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	27
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	28
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.2.5.2.1 Patientenrelevante Endpunkte	36
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte	37
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	46
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	51
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	56
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	57
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	58
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	73
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	74
4.3.1.3.1 Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte – RCT.....	74

4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	77
4.3.1.3.1.2	Morbidität: Schwere Asthmaexazerbationen – RCT.....	79
4.3.1.3.1.3	Morbidität: Lungenfunktion– RCT	87
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Asthmakontrolle (ACQ-5-IA) – RCT	90
4.3.1.3.1.5	Morbidität: Asthmasymptome (Asthmasymptomscore) – RCT.....	96
4.3.1.3.1.6	Morbidität: Häufigkeit des nächtlichen Erwachens – RCT.....	105
4.3.1.3.1.7	Morbidität: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-Y VAS) – RCT	107
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PAQLQ(S)-IA) – RCT.....	112
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	118
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	132
4.3.1.3.2.1	Subgruppenmerkmal Geschlecht	148
4.3.1.3.2.2	Subgruppenmerkmal Region	152
4.3.1.3.2.3	Subgruppenmerkmal Abstammung	154
4.3.1.3.2.4	Subgruppenmerkmal Gewicht	157
4.3.1.3.2.5	Subgruppenmerkmal Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss.....	159
4.3.1.3.2.6	Subgruppenmerkmal Gesamt-IgE bei Randomisierung (< 100 I. E. vs. ≥ 100 I. E.).....	161
4.3.1.3.2.7	Subgruppenmerkmal Atopische Erkrankung.....	163
4.3.1.3.2.8	Subgruppenmerkmal FEV1 (% vom Sollwert)	166
4.3.1.3.2.9	Subgruppenmerkmal ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung.....	169
4.3.1.3.2.10	Subgruppenmerkmal ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015).....	170
4.3.1.3.2.11	Subgruppenmerkmal ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020).....	171
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	172
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	172
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	172
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	172
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	173
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	173
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	173
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	176
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	176
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	176
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	176
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	177
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	178
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	178
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	179
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	179
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	180
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	180

4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	180
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	181
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	181
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	182
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	182
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	182
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	182
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	183
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	191
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	191
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	191
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	192
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	192
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	192
4.6	Referenzliste.....	193
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		197
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		201
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		203
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		205
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		243
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		257
Anhang 4-G : Zusätzliche Ergebnisse		276

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Dupilumab	14
Tabelle 4-2: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	16
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Dupilumab	24
Tabelle 4-4: Übersicht über die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte	36
Tabelle 4-5: Orientierungshilfe für den Asthmasymptomscore	41
Tabelle 4-6: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen.....	49
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitsmerkmale – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen: Biomarker– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen: Atopische Erkrankungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen: Hintergrundtherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-21: Operationalisierung der Mortalität.....	77

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunktes „Schwere Asthmaexazerbationen“	79
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere Asthmaexazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen	80
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen – Sensitivitätsanalysen	81
Tabelle 4-27: Tipping-Point-Analyse der Rate-Ratio unter Annahme verschiedener Zu- bzw. Abnahmen des monatlichen Exazerbationsrisikos für Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch.....	82
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme erfordern	83
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation zu Woche 52	84
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation, die eine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme erfordert, zu Woche 52.....	85
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten der ersten schweren Asthmaexazerbation	86
Tabelle 4-32: Operationalisierung der Lungenfunktion.....	88
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Lungenfunktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Veränderung der Lungenfunktion (Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes, % vom Sollwert) zum Ausgangswert zu Woche 52	89
Tabelle 4-35: Operationalisierung der Asthmakontrolle (ACQ-5-IA).....	91
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Asthmakontrolle (ACQ-5) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Veränderung des ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52.....	93
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA von $\leq 0,75$) zu Woche 52.....	95
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im ACQ-5-IA zu Woche 52	96
Tabelle 4-40: Operationalisierung der Asthmasymptome (Asthmasymptomscore)	97
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Asthmasymptome (Asthmasymptomscore) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52	99
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52	101

Tabelle 4-44: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte zum Ausgangswert zu Woche 52	103
Tabelle 4-45: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte zum Ausgangswert zu Woche 52	104
Tabelle 4-46: Operationalisierung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens	105
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens zum Ausgangswert zu Woche 52	106
Tabelle 4-49: Operationalisierung des allgemeinen Gesundheitszustandes (EQ-5D-Y VAS).....	108
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D-Y VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Veränderung des EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert zu Woche 52.....	109
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 15 Punkten auf der EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert zu Woche 52	111
Tabelle 4-53: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PAQLQ(S)-IA)	112
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (PAQLQ(S)-IA) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52.....	114
Tabelle 4-56: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung $\geq 0,5$ Punkten im PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52.....	115
Tabelle 4-57: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkten im PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52	117
Tabelle 4-58: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	118
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-60: Unerwünschte Ereignisse (Todesfälle, UE, schwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche).....	120
Tabelle 4-61: Unerwünschte Ereignisse (UE, schwere UE, schwerwiegende UE) – Sensitivitätsanalyse	121
Tabelle 4-62: Therapieabbrüche nach Abbruchgrund.....	122
Tabelle 4-63: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT.....	124
Tabelle 4-64: UE von speziellem Interesse (UESI)	128
Tabelle 4-65 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	134
Tabelle 4-66: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	140

Tabelle 4-67: Veränderung des ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>Geschlecht</i>	148
Tabelle 4-68: Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>Geschlecht</i>	149
Tabelle 4-69: Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>Geschlecht</i>	150
Tabelle 4-70: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte – Subgruppenmerkmal <i>Geschlecht</i>	151
Tabelle 4-71: Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation– Subgruppenmerkmal <i>Region</i>	152
Tabelle 4-72: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte – Subgruppenmerkmal <i>Region</i>	153
Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation– Subgruppenmerkmal <i>Abstammung</i>	154
Tabelle 4-74: Veränderung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>Abstammung</i>	155
Tabelle 4-75: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte – Subgruppenmerkmal <i>Gewicht</i>	157
Tabelle 4-76: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte – Subgruppenmerkmal <i>Gewicht</i>	158
Tabelle 4-77: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte – Subgruppenmerkmal <i>Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss</i>	159
Tabelle 4-78: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte – Subgruppenmerkmal <i>Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss</i>	160
Tabelle 4-79: Häufigkeit des nächtlichen Erwachens zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>Gesamt-IgE bei Randomisierung (< 100 I. E. vs. ≥ 100 I. E.)</i>	161
Tabelle 4-80: Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA von $\leq 0,75$) zu Woche 52– Subgruppenmerkmal <i>Atopische Erkrankung</i>	163
Tabelle 4-81: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>Atopische Erkrankung</i>	164
Tabelle 4-82: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PAQLQ(S)-IA um $\geq 0,5$ Punkte – Subgruppenmerkmal <i>Atopische Erkrankung</i>	165
Tabelle 4-83: Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA von $\leq 0,75$) zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>FEV1 (% vom Sollwert)</i>	166
Tabelle 4-84: Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>FEV1 (% vom Sollwert)</i>	167
Tabelle 4-85: Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>FEV1 (% vom Sollwert)</i>	168

Tabelle 4-86: Veränderung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal <i>ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung</i>	169
Tabelle 4-87: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte – Subgruppenmerkmal <i>ICS-Dosis Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)</i>	170
Tabelle 4-88: Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5-IA \leq 0,75$) – Subgruppenmerkmal <i>ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)</i>	171
Tabelle 4-89: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	173
Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	174
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	174
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	175
Tabelle 4-94: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	175
Tabelle 4-95: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	177
Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	178
Tabelle 4-97: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	178
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	179
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	181
Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	181
Tabelle 4-101: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	184
Tabelle 4-102: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	191
Tabelle 4-103: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE.....	198
Tabelle 4-104: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE	199
Tabelle 4-105: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane.....	200
Tabelle 4-106: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	202
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VOYAGE	244
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VOYAGE	258

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Auftreten der ersten schweren Asthmaexazerbation	87
Abbildung 4-3: Darstellung des Verlaufes der Veränderung des FEV1 (% vom Sollwert) über den gesamten Studienzeitraum.....	90
Abbildung 4-4: Veränderung des ACQ-5-IA gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 52.....	94
Abbildung 4-5: Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 52	100
Abbildung 4-6: Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 52	102
Abbildung 4-7: Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 52	107
Abbildung 4-8: Veränderung der EQ-5D-Y VAS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 52	110
Abbildung 4-9: Veränderung des PAQLQ(S)-IA gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 52	115
Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie VOYAGE - gesamte ITT-Population	256
Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie VOYAGE - Patienten mit Asthma mit Typ-2-Inflammation	256

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
ACQ-5	<i>Asthma Control Questionnaire – 5 Items</i>
ACQ-5-IA	<i>Asthma Control Questionnaire – 5 Items (Interview-Variante)</i>
ACQ-7-IA	<i>Asthma Control Questionnaire – 7 Items (Interview-Variante)</i>
ALAT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ASAT	Aspartataminotransferase
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-Y	<i>European Quality of Life Group Five Dimensions - Youth</i>
EQ-5D-Y VAS	<i>European Quality of Life Group Five Dimensions – Youth: visuelle Analogskala</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
EU	Europäische Union
EU-CTR	<i>EU Clinical Trial Register</i>
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde
FVC	Forcierte Vitalkapazität (<i>Forced Vital Capacity</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HBcAB	<i>Hepatitis B Core Antibody</i>
HBsAG	<i>Hepatitis B Surface Antigen</i>
HR	Hazard Ratio
I.E.	Internationale Einheiten
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
ICS	Inhalative Kortikosteroide (<i>Inhalative Corticosteroids</i>)
ICTRP	<i>International Clinical Trial Registry Platform</i>
IgE	Immunglobulin E
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>

IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
KI	Konfidenzintervall
LABA	Langwirksames β 2-Sympathomimetikum
LAMA	Langwirksamer Muskarinantagonist
LOAC	<i>Loss of Asthma Control</i>
LS	<i>Least Squares</i>
LTRA	Leukotrienantagonist
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>)
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population/T2I-Sicherheitspopulation
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
NB	Nicht bestimmbar
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
NRS	<i>Numerical Rating Scale</i>
NSAID	<i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug</i>
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	Orale Kortikosteroide
OR	Odds Ratio
PAQLQ(S)	<i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized</i>
PAQLQ(S)-IA	<i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized (Interview-Variante)</i>
PEF	Expiratorischer Spitzenfluss (<i>Peak Expiratory Flow</i>)
PMM-CBMI	<i>Pattern Mixed Model by Control-based Multiple Imputation</i>
PMM-MI	<i>Pattern Mixed Model by Multiple Imputation</i>
ppb	<i>Parts per Billion</i>
PT	<i>Preferred Term</i> (nach MedDRA)
Q2W	Zweiwöchentliche Gabe
Q4W	Vierwöchentliche Gabe
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SABA	Kurzwirksames β 2-Sympathomimetikum
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SCS	Systemische Kortikosteroide
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>Standard Error of the Mean</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA queries</i>

SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i> , nach MedDRA)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T2I	Typ-2-Inflammation
TARC	<i>Thymus and Activation-regulated Chemokine</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab bei der Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz mittel- bis 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). Als Vergleichstherapie wurde dabei eine patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von

- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA oder
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind,

bestimmt (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.1).

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Basis der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Datenquellen

Zur Identifizierung der verfügbaren Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab erfolgt eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu werden firmeninterne Datenbanken herangezogen und systematische Recherchen in den in der Dossievorlage vorgesehenen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Mit der Studie VOYAGE wurde eine RCT mit einer Dauer von 52 Wochen identifiziert, welche die Therapie mit Dupilumab bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma untersucht. Als Datenquellen werden der Studienbericht sowie Zusatzauswertungen zu den im Dossier dargestellten Endpunkten herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl von Studien wurden die in Tabelle 4-1 dargestellten Ein- bzw. Ausschlusskriterien angewandt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Dupilumab

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.

	der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.	
Intervention	Behandlung mit Dupilumab: <ul style="list-style-type: none"> • Bei Kindern mit einem Körpergewicht 15–≤ 30 kg: 100 mg Q2W oder 300 mg Q4W • Bei Kindern mit einem Körpergewicht von > 30 kg–60 kg: 200 mg Q2W oder 300 mg Q4W • Bei Kindern mit einem Körpergewicht von > 60 kg 200 mg Q2W 	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.

FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; Q2W: Zweiwöchentliche Gabe; Q4W: Vierwöchentliche Gabe; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

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

Die Darstellung der Studie VOYAGE erfolgt entsprechend dem Standard des CONSORT-Statements (Anhang 4-E). Das Verzerrungspotential wird sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene bewertet. Wenn auf Basis dieser Bewertung eine Verzerrung der Daten ausgeschlossen werden kann, wird von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

Das Design und die Methodik der Studie VOYAGE werden in Abschnitt 4.3.1.2 und in Anhang 4-E beschrieben. Für das Indikationsgebiet von Dupilumab sind Kinder mit Typ-2-

Inflammation, die durch eine erhöhte Anzahl von Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO) charakterisiert ist, relevant. In diesem Dossier wird daher eine prädefinierte Analysepopulation der Patienten mit Typ-2-Inflammation dargestellt, die auch in der Fallzahlschätzung berücksichtigt wurde.

Die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie werden in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt. Anschließend erfolgt in Abschnitt 4.4 eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise unter Berücksichtigung der Validität der Endpunkte, der Studienqualität und der Evidenzstufe. Auch wenn die zVT in der Studie VOYAGE grundsätzlich umgesetzt wurde, ergeben sich Unsicherheiten aufgrund einiger Einschränkungen der verfügbaren Therapieoptionen (Abschnitt 4.4.1). Die Aussagesicherheit wird daher trotz der hohen Qualität der Evidenz als *Anhaltspunkt* eingestuft. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wird durch eine zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie VOYAGE der Zusatznutzen von Dupilumab bei Kindern von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation abgeleitet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation

Endpunkt		Effektschätzer Dupilumab vs. Kontrollgruppe [95 %-KI], p-Wert	Zusatznutzen
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität			
<i>Schwere Asthmaexazerbationen</i>			
Jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen	Rate Ratio	0,41 [0,27; 0,61]; < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation zu Woche 52	RD	-18,05 [-28,81; -7,28]; 0,001	
	RR	0,48 [0,34; 0,67]; < 0,001	
	OR	0,36 [0,21; 0,61]; < 0,001	
Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation	HR	0,443 [0,293; 0,670]; < 0,001	
<i>Lungenfunktion</i>			
Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes (% vom Sollwert) zum Ausgangswert zu Woche 52	<i>LS Mean Change Difference</i>	7,79 [4,36; 11,22] < 0,001	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	Hedges' g	0,529 [0,296; 0,761]	

Asthmakontrolle				
Veränderung des ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52	<i>LS Mean Change Difference</i>	-0,39 [-0,55; -0,23] < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß gering	
	Hedges' g	-0,571 [-0,803; -0,339]		
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA ≤ 0,75) zu Woche 52	RD	21,62 [11,40; 31,85]; < 0,001		
	RR	1,38 [1,16; 1,64]; < 0,001		
	OR	2,94 [1,74; 4,97]; < 0,001		
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,9 im ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52	RD	7,73 [-2,92; 18,38]; 0,154		
	RR	1,11 [0,94; 1,31]; 0,223		
	OR	1,76 [0,95; 3,24]; 0,070		
Asthmasymptome				
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52	<i>LS Mean Change Difference</i>	-0,12 [-0,23; 0,00] 0,058		Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Hedges' g	-0,223 [-0,453; 0,008]		
Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52	<i>LS Mean Change Difference</i>	-0,09 [-0,22; 0,03] 0,146		
	Hedges' g	-0,171 [-0,401; 0,060]		
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um ≥ 0,6 Punkte zum Ausgangswert zu Woche 52	RD	1,40 [-10,74; 13,54]; 0,821		
	RR	1,07 [0,76; 1,50]; 0,699		
	OR	1,36 [0,71; 2,59]; 0,355		
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um ≥ 0,6 Punkte zum Ausgangswert zu Woche 52	RD	2,83 [-9,25; 14,92]; 0,645		
	RR	1,14 [0,82; 1,60]; 0,425		
	OR	1,36 [0,74; 2,51]; 0,325		
Häufigkeit des nächtlichen Erwachens				
Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens zum Ausgangswert zu Woche 52	<i>LS Mean Change Difference</i>	-0,06 [-0,12; 0,00] 0,044	Kein größerer oder geringerer Nutzen	
	Hedges' g	-0,237 [-0,469; -0,006]		
Allgemeiner Gesundheitszustand				
Veränderung des EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert zu Woche 52	<i>LS Mean Change Difference</i>	4,73 [1,18; 8,28] 0,009	Kein größerer oder geringerer Nutzen	

	Hedges' g	0,293 [0,073; 0,513]	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 15 Punkten auf der EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert zu Woche 52	RD	10,92 [-2,76; 24,59]; 0,117	
	RR	1,38 [0,96; 1,98]; 0,085	
	OR	2,23 [1,09; 4,57]; 0,029	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
PAQLQ(S)-IA			
Veränderung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52	<i>LS Mean Change Difference</i>	0,34 [0,16; 0,52] < 0,001	
	Hedges' g	0,471 [0,225; 0,716]	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PAQLQ(S)-IA um $\geq 0,5$ Punkte zum Ausgangswert zu Woche 52	RD	11,73 [2,11; 21,35]; 0,017	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	RR	1,18 [1,02; 1,36]; 0,026	
	OR	1,89 [1,02; 3,53]; 0,044	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PAQLQ(S)-IA um $\geq 0,9$ Punkte zum Ausgangswert zu Woche 52	RD	13,92 [2,68; 25,16]; 0,015	
	RR	1,25 [1,01; 1,54]; 0,036	
	OR	2,07 [1,10; 3,88]; 0,023	
Sicherheit			
Todesfälle		–	Kein größerer oder geringerer Nutzen
UE	RD	4,14 [-4,84; 13,13]; 0,365	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,05 [0,94; 1,18]; 0,370	
	OR	1,31 [0,74; 2,30]; 0,352	
Schwere UE	RD	-1,89 [-6,65; 2,87]; 0,435	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,64 [0,23; 1,81]; 0,404	
	OR	0,63 [0,21; 1,86]; 0,405	
Schwerwiegende UE	RD	0,25 [-4,84; 5,33]; 0,924	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,05 [0,41; 2,68]; 0,925	
	OR	1,05 [0,39; 2,84]; 0,925	
Therapieabbrüche	RD	0,37 [-2,70; 3,43]; 0,814	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,21 [0,24; 6,13]; 0,820	
	OR	1,21 [0,23; 6,34]; 0,820	
UE nach SOC und PT			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RD	5,01 [0,05; 9,97]; 0,048	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	2,41 [0,85; 6,90]; 0,100	

	OR	2,55 [0,85; 7,63]; 0,095	
<i>Eosinophilie</i>	RD	5,95 [2,27; 9,63]; 0,002	Kein größerer oder geringerer Nutzen*
	RR	7,73 [1,04; 57,54]; 0,046	
	OR	8,21 [1,08; 62,70]; 0,042	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RD	5,22 [-1,93; 12,37]; 0,152	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,54 [0,81; 2,91]; 0,188	
	OR	1,63 [0,80; 3,34]; 0,182	
<i>Diarrhoe</i>	RD	0,73 [-3,56; 5,03]; 0,737	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,21 [0,39; 3,77]; 0,746	
	OR	1,22 [0,37; 3,97]; 0,745	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RD	7,12 [-1,71; 15,95]; 0,114	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,42 [0,89; 2,28]; 0,141	
	OR	1,56 [0,87; 2,77]; 0,133	
<i>Erythem an der Injektionsstelle</i>	RD	4,86 [-1,75; 11,46]; 0,149	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,61 [0,79; 3,27]; 0,189	
	OR	1,70 [0,78; 3,71]; 0,184	
<i>Knötchen an der Injektionsstelle</i>	RD	5,53 [1,93; 9,12]; 0,003	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	7,24 [0,97; 54,16]; 0,054	
	OR	7,67 [1,00; 58,76]; 0,050	
<i>Ödem an der Injektionsstelle</i>	RD	6,29 [1,16; 11,42]; 0,016	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	2,78 [0,98; 7,84]; 0,054	
	OR	2,97 [1,00; 8,80]; 0,050	
<i>Fieber</i>	RD	-0,18 [-5,21; 4,84]; 0,943	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,97 [0,37; 2,51]; 0,943	
	OR	0,96 [0,35; 2,64]; 0,943	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RD	-4,07 [-14,60; 6,46]; 0,448	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,94 [0,81; 1,10]; 0,443	
	OR	0,83 [0,51; 1,35]; 0,453	
<i>Grippe</i>	RD	-2,01 [-8,19; 4,16]; 0,522	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,77 [0,36; 1,65]; 0,505	
	OR	0,76 [0,33; 1,72]; 0,506	
<i>Nasopharyngitis</i>	RD	-2,83 [-11,74; 6,08]; 0,532	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,86 [0,54; 1,36]; 0,522	
	OR	0,83 [0,47; 1,47]; 0,524	
<i>Pharyngitis</i>	RD	-3,38 [-10,25; 3,48]; 0,333	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,71 [0,36; 1,38]; 0,307	

	OR	0,68 [0,32; 1,43]; 0,309	
<i>Tonsillitis</i>	RD	1,62 [-2,33; 5,57]; 0,421	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,61 [0,45; 5,73]; 0,463	
	OR	1,64 [0,44; 6,07]; 0,461	
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	RD	-1,31 [-8,85; 6,23]; 0,733	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,90 [0,50; 1,62]; 0,728	
	OR	0,89 [0,45; 1,74]; 0,729	
<i>Virale Infektion der oberen Atemwege</i>	RD	4,43 [-2,13; 10,99]; 0,185	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,56 [0,76; 3,18]; 0,224	
	OR	1,63 [0,75; 3,58]; 0,219	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	RD	2,11 [-5,70; 9,92]; 0,595	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,16 [0,66; 2,03]; 0,605	
	OR	1,19 [0,62; 2,27]; 0,603	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	RD	2,44 [-2,14; 7,02]; 0,295	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,69 [0,57; 5,02]; 0,345	
	OR	1,73 [0,56; 5,39]; 0,342	
Erkrankungen des Nervensystems	RD	-0,27 [-6,34; 5,80]; 0,930	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,97 [0,45; 2,08]; 0,929	
	OR	0,96 [0,42; 2,22]; 0,929	
<i>Kopfschmerzen</i>	RD	-0,24 [-5,99; 5,51]; 0,934	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,97 [0,43; 2,19]; 0,934	
	OR	0,96 [0,40; 2,32]; 0,933	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RD	-9,48 [-19,10; 0,13]; 0,053	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,65 [0,44; 0,98]; 0,041	
	OR	0,58 [0,34; 0,98]; 0,043	
<i>Bronchitis</i>	RD	-4,64 [-11,10; 1,83]; 0,159	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,56 [0,27; 1,18]; 0,127	
	OR	0,54 [0,24; 1,20]; 0,129	
<i>Husten</i>	RD	-1,49 [-6,72; 3,73]; 0,574	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,76 [0,30; 1,91]; 0,557	
	OR	0,75 [0,28; 1,98]; 0,558	
<i>Allergische Rhinitis</i>	RD	-5,09 [-11,79; 1,60]; 0,135	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,56 [0,27; 1,13]; 0,105	
	OR	0,53 [0,24; 1,15]; 0,107	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	RD	0,00 [-7,42; 7,43]; 0,999	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,00 [0,55; 1,82]; 0,999	
	OR	1,00 [0,51; 1,98]; 1,000	

*Aufgrund der medizinischen Bewertung und der mangelnden Patientenrelevanz des Parameters wird bei der Ableitung des Zusatznutzens von keinem größeren oder geringeren Nutzen für das PT *Eosinophilie* ausgegangen (siehe Abschnitt 4.4.2).

ACQ-5-IA: *Asthma Control Questionnaire – 5 Items* (Interview-Variante); EQ-5D-Y VAS: *European Quality of Life Group Five Dimensions – Youth*: visuelle Analogskala; FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; OR: Odds Ratio; PAQLQ(S)-IA: *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized* (Interview-Variante); PT: *Preferred Term* (nach MedDRA); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (nach MedDRA); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Therapie mit Dupilumab weist einen Zusatznutzen für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf. Dem Zusatznutzen für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität steht kein größerer Schaden oder Nutzen in der Kategorie Sicherheit gegenüber.

Es ist besonders auf den *erheblichen Zusatznutzen* bei der Vermeidung schwerer Asthmaexazerbationen hinzuweisen, da es sich bei schweren Asthmaexazerbationen um schwerwiegende Symptome handelt. Aufgrund der Studienlänge von 52 Wochen kann gezeigt werden, dass durch Dupilumab eine langfristige Vermeidung schwerer Asthmaexazerbationen und damit von schwerwiegenden Symptomen erreicht wird. Daher lässt sich für Dupilumab bei Kindern von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Entzündung ein *Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen* ableiten.

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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab bei der Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz mittel- bis 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 Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

Intervention

Die Intervention stellt die Therapie mit Dupilumab dar. Dupilumab wird in Fertigspritzen als subkutane Injektion verabreicht. Für Kinder mit einem Körpergewicht von 15 kg bis ≤ 30 kg wird dabei eine Dosis von 100 mg alle zwei Wochen (Q2W) angewandt, während Kinder mit einem Körpergewicht von > 30 kg bis < 60 kg eine Dosis von 200 mg Q2W erhalten. Als alternative Dosierung kann für Kinder mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 60 kg 300 mg alle vier Wochen (Q4W) angewandt werden. Ab einem Körpergewicht von 60 kg beträgt die Dosierung 200 mg Q2W [1, 2]. Eine von der Erhaltungsdosis abweichende Initialdosis wird bei Patienten im für dieses Dossier relevanten Anwendungsgebiet nicht verabreicht.

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie von Dupilumab zur Therapie von Kindern zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, lautet:

Patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- Hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA

oder

- Hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind.

Endpunkte

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

Mortalität

- Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet

Morbidität

- Asthmaexazerbationen
- Lungenfunktion
- ACQ-5-IA (Asthmakontroll-Fragebogen)
- Nächtliches Erwachen
- Asthmasymptomscore
- EQ-5D-Y VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- PAQLQ(S)-IA (Asthma-Lebensqualitätsfragebogen)

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, sofern die in der Dossievorlage angegebenen Kriterien erfüllt sind

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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Zusatznutzen von Dupilumab

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Kinder zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Intervention	Behandlung mit Dupilumab: <ul style="list-style-type: none"> • Bei Kindern mit einem Körpergewicht 15–≤ 30 kg: 100 mg Q2W oder 300 mg Q4W • Bei Kindern mit einem Körpergewicht von > 30 kg–60 kg: 200 mg Q2W oder 300 mg Q4W • Bei Kindern mit einem Körpergewicht 	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.

	von > 60 kg 200 mg Q2W	
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.
FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; Q2W: Zweiwöchentliche Gabe; Q4W: Vierwöchentliche Gabe; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.		

Die Einschlusskriterien zu Zielpopulation und Intervention ergeben sich aus der Fachinformation für Dupilumab [1, 2]. 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 2021 als eine patientenindividuelle Therapieeskalation mit verschiedenen Eskalationsmöglichkeiten benannt. Auch die in den Einschlusskriterien festgelegten Endpunkte ergeben sich aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA [3].

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 [4].

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 0, 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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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 [5] 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/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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*, *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* und das *European Union Clinical Trials Register (EU-CTR)* 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.

Für in den anderen Suchschritten identifizierte Studien wurde zusätzlich eine Suche in der Datenbanken *AMICE* und *EMA Clinical Data* durchgeführt. Entsprechend der Dossievorlage wird hierfür keine Suchstrategie dokumentiert.

Die Ergebnisse der Registersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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 auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Webseite des G-BA wurde über die allgemeine Suchfunktion durchgeführt. Als Suchbegriff wurde dabei „Dupilumab“ verwendet, um verfügbare Informationen zu RCT mit Dupilumab zu identifizieren. Die Ergebnisse der Suche auf der Webseite des G-BA werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 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 4-3 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
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Studienebene

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte 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 0, 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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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 0 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

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.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Bewertungsrelevante Studienpopulation

Der Zusatznutzen von Dupilumab bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder erhöhtes FeNO, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist, wird auf Basis der zulassungsrelevanten Studie VOYAGE bewertet. In der Studie VOYAGE waren neben der ITT-Population zwei weitere Analysepopulationen definiert, die präspezifiziert waren und für die eine Fallzahlschätzung durchgeführt wurde, um eine adäquate statistische Trennschärfe zu erreichen. Bei diesen Analysepopulationen handelt es sich zum einen um die Kinder mit einer Eosinophilenzahl von $\geq 0,3 \times 10^9/l$ sowie die Kinder mit einer Typ-2-Inflammation, die durch eine Eosinophilenzahl von $\geq 0,15 \times 10^9/l$ oder einem FeNO-Wert von ≥ 20 ppb zu Studienbeginn definiert wurde. Die Analysepopulation der Kinder mit einer Eosinophilenzahl von $\geq 0,3 \times 10^9/l$ ist daher in der Population der Kinder mit einer Typ-2-Inflammation enthalten.

Da die Population der Kinder mit Typ-2-Inflammation dem Anwendungsgebiet von Dupilumab entspricht, wird sie im vorliegenden Dossier dargestellt (T2I-ITT-Population). Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse werden diejenigen Patienten mit Typ-2-Inflammation dargestellt, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben (T2I-Sicherheitspopulation).

Patientencharakteristika

In der für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab relevanten Studie VOYAGE wurden folgende Patientencharakteristika erhoben:

Demographische Parameter

- Alter (Jahre)
- Geschlecht
- Abstammung („race“)
- Ethnizität
- Körpergröße (cm)
- Gewicht (kg)
- *Body Mass Index* (BMI) (kg/m²)
- Region

Charakterisierung der Erkrankung zu Baseline

- ICS-Tagesdosis (µg)
- Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre)
- Zeit seit der Asthmdiagnose (Jahre)
- Zeit seit der letzten Asthmaexazerbation (Monate)
- Zahl der Asthmaexazerbationen im letzten Jahr
- Zahl der Asthmaexazerbationen im letzten Jahr, die eine Krankenhauseinweisung oder Notfalltherapie nach sich zogen
- Prä-Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1 in l und % des Sollwertes)
- Post-Bronchodilatator forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1 in l und % des Sollwertes)
- Reversibilität des FEV1 (%)
- Expiratorischer Spitzenfluss (*Peak Expiratory Flow*, PEF) morgens und abends (l/min)
- Morgendlicher und abendlicher Asthmasymptomscore
- Häufigkeit des nächtlichen Erwachens pro Nacht
- ACQ-5-IA

- ACQ-7-IA
- PAQLQ(S)-IA
- Zahl der Anwendungen von SABA pro 24 h
- Hypersensitivität auf NSAID

Biomarker zu Baseline

- Zahl der Eosinophilen im Blut ($10^9/l$)
- Gesamt-IgE (I.E./ml)
- *Thymus and Activation-regulated Chemokine* (TARC, in pg/ml)
- FeNO (ppb)

Erkrankungen zu Studienbeginn

- Bestehende Atopie
- Bestehende atopische Dermatitis
- Bestehende allergische Konjunktivitis
- Bestehende allergische Rhinitis
- Allergische Rhinitis und allergische Konjunktivitis
- Bestehende eosinophile Ösophagitis
- Bestehende Nahrungsmittelallergie
- Bestehende Urtikaria
- Bestehende chronische Rhinitis
- Bestehende chronische Sinusitis
- Nasale Polypen
- Chronische Rhinitis und Sinusitis mit nasalen Polypen
- Chronische Rhinitis und Sinusitis ohne nasale Polypen
- Vorhergehende und studienbegleitende Asthmamedikation

4.2.5.2.1 Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten gemäß §3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA. Im Folgenden werden die in der Studie VOYAGE erhobenen patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit beschrieben.

Tabelle 4-4: Übersicht über die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der berichteten Todesfälle
Morbidität	
Asthmaexazerbationen	<ul style="list-style-type: none"> Jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen <ul style="list-style-type: none"> <i>Ergänzend:</i> jährliche Rate von schweren Asthmaexazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme erforderten Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation <ul style="list-style-type: none"> <i>Ergänzend:</i> Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation, die eine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme erforderten Zeit bis zum Auftreten der ersten schweren Asthmaexazerbation
Lungenfunktionswert (FEV1)	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes zum Ausgangswert
Asthmakontrollfragebogen (ACQ-5-IA)	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des ACQ-5-IA im Vergleich zum Ausgangswert Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,9$ im ACQ-5-IA Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA $\leq 0,75$)
Nächtliches Erwachen	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens aufgrund der Asthmaerkrankung zum Ausgangswert
Asthmasymptomscore	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert
	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$

Endpunkt	Operationalisierung
EQ-5D-Y VAS	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Standardisierter Pädiatrischer Asthma-Lebensqualitätsfragebogen (PAQLQ(S)-IA)	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des PAQLQ(S)-IA im Vergleich zum Ausgangswert • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ im PAQLQ(S)-IA • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im PAQLQ(S)-IA
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis
Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (entsprechend der Kriterien der Dossiorvorlage)	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Ereignis
ACQ-5-IA: Asthma Control Questionnaire – 5 Items (Interview-Variante); EQ-5D-Y VAS: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions – Youth</i> : visuelle Analogskala; FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; PAQLQ(S)-IA: <i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized</i> (Interview-Variante); PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); SOC: Systemorganklasse (nach MedDRA); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.	

4.2.5.2.2 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 2020 insgesamt 1046 Todesfälle, verursacht durch Asthma (ICD-10: J45-46; [6]). Die Mortalität ist ein in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA definierter patientenrelevanter Endpunkt [7].

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***Asthmaexazerbationen****Patientenrelevanz und Validität*

Die NVL Asthma zitiert zur Begriffsdefinition von Asthmaexazerbationen die S2k-Leitlinie, in der Exazerbationen als „Phasen einer progredienten Zunahme der Asthmasymptome 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“ [8]. 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 das Aufsuchen einer Notaufnahme eines Krankenhauses 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 aufgrund dieser Risikofaktoren gehäuft auf [9].

Eine Asthmaexazerbation stellt eine unmittelbare Krankheitsmanifestation dar und ist deshalb patientenrelevant. Der G-BA bestätigt dies in der Niederschrift zum Beratungsgespräch am 12.05.2021. 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 Kortikosteroiden für mind. 3 Tage, Erhöhung der Kortikosteroiddosis) und/oder eine ungeplante Inanspruchnahme medizinischer Leistungen erfordert; z. B: Erfordernis von Besuch in Rettungsstellen oder Krankenhausaufnahme wegen Asthma“ [3].

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 der Studie VOYAGE wurde eine Exazerbation als „schwere Exazerbation“ definiert, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse zutrifft:

- ≥ 3 -tägige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder

- Eine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme 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:

- Jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen
 - *Ergänzend:* jährliche Rate von schweren Asthmaexazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme erforderten
- Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbationen
 - *Ergänzend:* Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation, die eine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme erfordert
- Zeit bis zum Auftreten der ersten schweren Asthmaexazerbation

Lungenfunktion (FEV1)

Patientenrelevanz und Validität

Die spirometrische Lungenfunktionsprüfung dient nicht nur der Sicherung der Diagnose und differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen obstruktiven 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 [10]. 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 [4].

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 die prozentuale Abweichung vom Sollwert (*FEV1% predicted*) mit dem Risiko, eine Asthmaexazerbation zu erleiden, korreliert [11, 12]. Eine Verbesserung des FEV1-Wertes und damit der Lungenfunktion geht daher mit einer Verringerung des Risikos für zukünftige Exazerbationen einher. Dies bedeutet eine Verbesserung der Krankheitssymptome. Die Erhebung des Prä-Bronchodilatator FEV1 stellt ein objektives Messinstrument zur Darstellung der Lungenfunktion dar.

Operationalisierung

Zur Messung des FEV1-Wertes 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 [13].

Der Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert wurde nach einer Auswaschphase ohne Bronchodilatator entsprechend der jeweiligen Wirkdauer gemessen. Für Salbutamol/Albuterol bzw. Levosalbutamol/Levalbuterol entspricht dies einer Dauer von mindestens 6 Stunden, für LABA einer Dauer von mindestens 12 Stunden 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:

- Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes (% des Sollwertes) zum Ausgangswert

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 nicht nur von den Kindern als besonders bedrohliche Situation empfunden, sondern in besonderem Maße auch von den Eltern oder den betreuenden Personen. Daher ist der Endpunkt als direkt patientenrelevant anzusehen. Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 12.05.2021 die Patientenrelevanz dieses Endpunktes bestätigt [3].

Operationalisierung

Der Endpunkt wurde mittels eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Die Eltern oder betreuenden Personen erhielten zu Beginn der Studie eine Einweisung in die Anwendung des elektronischen Patiententagebuchs. Im Tagebuch wurde täglich das nächtliche Erwachen dokumentiert. Dabei zählten nur Ereignisse, bei denen auch die Anwendung von Notfallmedikation (z. B. Salbutamol) notwendig war.

Darstellung im Dossier

- Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens zum Ausgangswert

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 beeinträchtigen. Das Auftreten von Asthmasymptomen ist daher als patientenrelevant einzustufen. Die patientenberichtete Erfassung der Symptomatik mit Hilfe einer numerischen Bewertungsskala wurde vom G-BA als prinzipiell geeignet eingestuft [3].

Operationalisierung

Der Asthmasymptomscore wurde zweimal täglich mithilfe eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Für den morgendlichen Asthmasymptomscore wurden die in der zurückliegenden Nacht aufgetretenen Asthmasymptome und im abendlichen Asthmasymptomscore die Asthmasymptome während des Tages dokumentiert.

Die Schwere der Symptome sollte anhand folgender Orientierungshilfe bewertet werden:

Tabelle 4-5: Orientierungshilfe für den Asthmasymptomscore

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

In der Studie VOYAGE waren Kinder von 6 bis 11 Jahren eingeschlossen. Es waren daher Kinder in der Studie eingeschlossen, von denen nicht erwartet werden kann, die Symptomdokumentation selbstständig zu übernehmen. Insbesondere ist aufgrund einer mangelnden Lesefähigkeit die Anwendung der oben beschriebenen Orientierungshilfe nicht möglich. Aus diesem Grund war in der Studie VOYAGE die Erhebung des Asthmasymptomscores durch die betreuende Person vorgesehen. Dabei wurde für alle Kinder einheitlich vorgegangen, um Verzerrungen durch eine inkonsistente Erhebung der Symptomatik zu vermeiden.

Für den Asthmasymptomscore wird eine Responderanalyse durchgeführt, bei der entsprechend dem Methodenpapier des IQWiG eine Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite verwendet wird [14]. Dies entspricht einer Verbesserung auf der Skala um 0,6 Punkte.

Darstellung im Dossier

- Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert
- Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ zum Ausgangswert
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ zum Ausgangswert

Asthmakontrollfragebogen (ACQ-5-IA)

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. Es handelt sich dabei um ein für Erwachsene und Kinder validiertes Messinstrument, von dem für Kinder auch die in der Studie VOYAGE eingesetzte Interview-Variante entwickelt wurde (ACQ-IA) [9, 15, 16]. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 12.05.2021 wurde der ACQ als krankheitsspezifischer Fragebogen als geeigneter Endpunkt der Kategorie Morbidität benannt [3].

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. Der ACQ-5 stellt einen Teil des ACQ-7 dar, in dem zusätzlich eine Frage zur Anwendung von Notfallmedikation gestellt wird und der FEV1 als Lungenfunktionsparameter mit eingeht. Da der G-BA die Darstellung des ACQ-5 gegenüber dem ACQ-7 bevorzugt, wird in diesem Dossier nur der ACQ-5 herangezogen [3].

Da in der Studie VOYAGE die Interview-Variante des ACQ (ACQ-IA) eingesetzt wurde, fand die Erfassung des Fragebogens im Rahmen einer Befragung bei den Studienvisiten statt. Die Befragung wurde von geschultem Personal durchgeführt. Die Eltern durften bei der Befragung anwesend sein, die Interviewer waren jedoch angewiesen, das Kind zum selbstständigen Antworten zu animieren. Die Eltern sollten nur nach Aufforderung des Befragers Hilfestellung geben.

Die Kinder wurden gebeten, die Fragen mit Bezug auf die zurückliegende Woche mit Hilfe einer 7-Punkte-Skala zu beantworten. Dabei ist 0 gleichbedeutend mit keiner Einschränkung und 6 mit einer maximalen Einschränkung. 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 [17]. Zusätzlich wird in diesem Dossier eine Responderanalyse mit einer Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite dargestellt (entspricht einer Verbesserung um 0,9 Punkte) [14].

Darstellung im Dossier:

- Veränderung des ACQ-5-IA im Vergleich zum Ausgangswert
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im ACQ-5-IA
- Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA $\leq 0,75$)

EQ-5D-Y 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 zur Beurteilung des Gesundheitszustands [18]. In der Studie VOYAGE wurde die für Kinder adaptierte Version, EQ-5D-Y, herangezogen.

Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Daten der EQ-5D-Y VAS dargestellt, da der EQ-5D-Y-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-Y VAS die Einschätzung des Patienten zum Gesundheitszustand wiedergibt, ist dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen. Der G-BA bestätigte diese Einschätzung im Beratungsgespräch vom 12.05.2021 [3].

Operationalisierung

Bei den Angaben im Rahmen des EQ-5D-Y VAS wurden die Kinder gebeten, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 anzugeben, wobei 0 den schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand, und 100 den besten denkbaren Gesundheitszustand darstellt. Die Kinder machten diese Angabe selbst. Kinder, die noch nicht lesen konnten, wurden dabei von der betreuenden Person unterstützt. Als Relevanzschwelle wird im Dossier 15 % der Skalenspannweite der VAS herangezogen, also eine Verbesserung um 15 Punkte [14].

Der EQ-5D-Y ist ab einem Alter von 8 Jahren empfohlen [19]. Obwohl er in der Studie VOYAGE bei allen Kindern angewandt wurde, wird in diesem Dossier eine Analyse mit Kindern ab 8 Jahren dargestellt.

Darstellung im Dossier:

- Veränderung der - EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 15 Punkten der EQ-5D-Y VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PAQLQ(S)-IA

Patientenrelevanz und Validität

Beim PAQLQ handelt es sich um die pädiatrische Version des AQLQ, einem etablierten Lebensqualitätsfragebogen in der Indikation Asthma, der bereits in anderen Verfahren der frühen Nutzenbewertung herangezogen wurde [7]. Der PAQLQ umfasst 23 Fragen aus den drei Domänen „Aktivitätseinschränkungen“, „Symptome“ und „emotionales Wohlbefinden“.

Es liegen für den PAQLQ zwei Validierungsstudien vor. Die erste untersuchte die Änderungssensitivität und die Reliabilität des Fragebogens mit 52 Kindern zwischen 7 und 17 Jahren, die an Asthma litten. Dabei wurden eine allgemeine Einschätzung der Lebensqualität, gemessen auf einer visuellen Analogskala, eine globale Einschätzung zur Veränderung des Gesundheitszustandes sowie die Lungenfunktion als Anker eingesetzt [20]. Eine zweite Studie

wurde mit 238 Kindern zwischen 6 und 18 Jahren in den Niederlanden durchgeführt. Als Anker wurde hier die Schwere der Asthmasymptomatik, die in einem Tagebuch dokumentiert wurde, herangezogen. Verglichen wurden Phasen mit hoher Asthmasymptomatik mit solchen, in denen die Symptomatik eher gering war [21]. In beiden Studien wird eine gute Reliabilität und Änderungssensitivität des Fragebogens bestätigt. Die interne Konsistenz war exzellent (Cronbach's $\alpha > 0,7$) [20, 21].

Die Domäne „Aktivitätseinschränkungen“ des PAQLQ zeichnet sich dadurch aus, dass die abgefragten Aktivitäten für jedes Kind individualisiert werden. Hierzu findet eine Vorbefragung statt, in der das Kind seine drei favorisierten Aktivitäten angibt. In den folgenden Abfragen des PAQLQ wird das Kind dann zu Einschränkungen genau dieser drei Aktivitäten befragt. Während hierdurch eine hohe Inhaltsvalidität erzielt wird, ist die Anwendung in klinischen Studien sehr aufwendig. Problematisch kann auch sein, wenn Kinder ihre Aktivitäten im Laufe des Beobachtungszeitraumes ändern. Um die Anwendung des PAQLQ zu vereinfachen, wurde mit dem PAQLQ(S) eine standardisierte Version dieses Fragebogens entwickelt. Beim PAQLQ(S) werden in der Domäne „Aktivitätseinschränkungen“ die von Kindern in der nicht standardisierten Version am häufigsten genannten Aktivitäten abgefragt, nämlich „körperliche Aktivität“, „Aktivität mit Tieren“ und „Aktivitäten mit Freunden und Familie“. In der Validierungsstudie wies der PAQLQ(S) eine hohe Korrelation mit den Ergebnissen des PAQLQ auf ($r = 0,99$) [22]. Er stellt damit ein valides Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität von Kindern mit Asthma dar. In der Studie VOYAGE wurde die Interview-Variante des PAQLQ(S) angewandt (PAQLQ(S)-IA), bei der die Kinder durch eingewiesenes Personal befragt werden. Die Eltern oder betreuenden Personen sollten bei der Befragung nicht anwesend sein.

Operationalisierung

Der PAQLQ(S) umfasst 23 Fragen aus den drei Domänen „Aktivitätseinschränkungen“, „Symptome“ und „emotionales Wohlbefinden“. Jede Frage kann auf einer Skala von 1–7 beantwortet werden, wobei 1 für „starke Beeinträchtigung oder Belastung“ und 7 für „gar keine Belastung/Beeinträchtigung“ steht. Der Gesamtscore entspricht dem Mittelwert aller 23 Fragen, während der Score einer einzelnen Domäne dem Mittelwert der Ergebnisse dieser Domäne entspricht. Ein niedrigerer Score entspricht dabei einem schlechteren Wohlbefinden. Eine Verbesserung von $\geq 0,5$ wird als minimale klinisch relevante Änderung betrachtet [20]. Zusätzlich wird eine Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite dargestellt (entspricht einer Verbesserung um 0,9 Punkte) [14].

Der PAQLQ(S)-IA ist für Kinder von 7–17 Jahren validiert. Daher erfolgte die Anwendung in der Studie VOYAGE nur bei Kindern, die zum Zeitpunkt der Randomisierung 7 Jahre oder älter waren.

Darstellung im Dossier

- Veränderung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ Punkten im PAQLQ(S)-IA
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkten im PAQLQ(S)-IA

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

In der Studie VOYAGE wurden alle unerwünschten Ereignisse von Visite 1 bis zum Studienende erfasst. Schwerwiegende UE (SUE) und UE, die über das Studienende hinaus anhielten, wurden auch nach Studienende noch beobachtet.

Als SUE wurden Ereignisse definiert, die

- zum Tode führten,
- lebensbedrohlich waren,
- zur Hospitalisierung führten oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten,
- mit einer relevanten Behinderung oder Beeinträchtigung endeten,
- einen Geburtsdefekt oder eine genetische Anomalie darstellten oder
- ein medizinisch wichtiges Ereignis darstellten (einschließlich notwendiger Interventionen, um eines der vorher definierten Ereignisse zu verhindern).

Im Studienprotokoll sind außerdem unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI), sowie andere prädefinierte Ereignisse von besonderem Interesse definiert, die ebenfalls berücksichtigt werden. Zur Klassifikation von UE wurde das *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) in der Version 23 herangezogen.

Schwere Asthmaexazerbationen stellten einen Wirksamkeitsendpunkt dar und wurden nur dann als UE berichtet, wenn es sich um ein schwerwiegendes Ereignis nach obiger Definition handelte. Sie werden als erkrankungsbezogene Ereignisse in einer Sensitivitätsanalyse der UE und SUE ausgeschlossen.

Darstellung im Dossier

- Gesamtraten der UE, SUE, Abbrüche aufgrund von UE
- Sensitivitätsanalyse der Gesamtraten der UE und SUE unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
- Gründe für Therapieabbrüche auf Ebene der Systemorganklasse (SOC)/des *Preferred Term* (PT) (deskriptiv)
- UE und SUE nach SOC und PT, sofern die in der Dossievorlage beschriebenen Kriterien erfüllt sind
- UESI

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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.

Im vorliegenden Dossier werden keine Metaanalysen durchgeführt.

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 der eingeschlossenen Studie VOYAGE 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 im Studienprotokoll definierten und für die Nutzenbewertung relevanten

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Sensitivitätsanalysen dargestellt. Zusätzlich wird eine *post hoc* definierte Sensitivitätsanalyse der unerwünschten Ereignisse dargestellt.

Um die Sensitivität der Analyse auf den Umgang mit fehlenden Werten zu untersuchen, werden im Dossier für die Endpunkte *Rate der schweren Exazerbationen* und *Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes zum Ausgangswert* folgende a priori definierte Sensitivitätsanalysen dargestellt:

- *Pattern Mixed Model by Multiple Imputation (PMM-MI)*
- *Pattern Mixed Model by Control-based Multiple Imputation (PMM-CBMI)*
- Tipping-Point-Analyse

Bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse wird eine Sensitivitätsanalyse unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse durchgeführt. Hierfür wird für die Gesamtrate der UE und die Gesamtrate der schwerwiegenden UE eine Analyse durchgeführt, bei der die Ereignisse, die dem *Preferred Term (PT)* „asthma“ zuzuordnen sind, ausgeschlossen 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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 0).

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 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. 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.

Übersicht über die dargestellten Subgruppen

Im Studienprotokoll wurden Subgruppenanalysen für Endpunkte der Wirksamkeit und Verträglichkeit a priori definiert. Diese werden gemäß Dossievorlage im vorliegenden Dossier dargestellt. Die im Protokoll definierten Subgruppenmerkmale *FeNO bei Randomisierung* und *Eosinophilenzahl bei Randomisierung* waren in der für dieses Dossier relevanten Population der Kinder mit Typ-2-Infammation nicht vorgesehen und werden daher auch nicht dargestellt. Es wurden keine Subgruppenmerkmale post hoc definiert. Tabelle 4-6 gibt einen Überblick über die im Dossier dargestellten Subgruppenmerkmale.

Tabelle 4-6: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal	Trennwert
Demografische Merkmale	
Geschlecht	Männlich Weiblich
Region	Lateinamerika Osteuropa Westliche Länder
Abstammung^a	Kaukasisch/Weiß Schwarz/afrikanischer Abstammung Andere
Gewicht	≤ 30 kg > 30 kg
Krankheitsmerkmale	
Erkrankungsalter	0–2 3–5 ≥ 6
Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	≤ 1 2 > 2

Subgruppenmerkmal	Trennwert
Gesamt-IgE bei Randomisierung	< Median ^b ≥ Median ^b
	< 100 IE/ml ≥ 100 IE/ml
Atopische Erkrankung	Ja Nein
FEV1 (% vom Sollwert)^c	< 80 % ≥ 80 %
ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung	≤ 2 > 2
Therapie	
ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)^d	Hochdosiert Mitteldosiert
ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)^e	Hochdosiert Mitteldosiert
<p>a) Die präspezifizierte Kategorisierung wurde angepasst, da eine Subgruppe (amerikanische Ureinwohner) weniger als 10 Patienten enthielt. Diese Patienten wurden der Subgruppe „Andere“ zugeordnet.</p> <p>b) Der Median für das Gesamt-IgE in der Studienpopulation zu Studienbeginn lag bei 483 I.E./ml.</p> <p>c) Zusätzlich war der Median als Trennwert präspezifiziert, dieser wird jedoch nicht dargestellt, da er mit 79,5 % sehr nahe an dem prädefinierten Trennwert von 80 % lag.</p> <p>d) Die Subgruppe der Patienten mit niedrigdosierten ICS bei Randomisierung enthielt lediglich 3 Patienten. Da sich das Anwendungsgebiet von Dupilumab zudem nur auf Patienten mit mittel- bis hochdosierten ICS erstreckt, wird die Subgruppe „Niedrigdosiert“ im Dossier nicht dargestellt.</p> <p>e) Im Anhang 4G als „ICS Dose level 2“ bezeichnet.</p>	

Methodik der Subgruppenanalysen

Gemäß der Dossievorlage werden Subgruppenmerkmale analysiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Bei binären Analysen wurden Subgruppenmerkmale zudem dann dargestellt, wenn mindestens 10 Ereignisse in mindestens einer Subgruppe auftraten.

Zur Bewertung einer möglichen Interaktion wurde ein Interaktions-p-Wert berechnet. Liegt der Interaktions-p-Wert unter dem Signifikanzniveau von 0,05, gilt dies als Hinweis auf eine Interaktion. Es ist jedoch mit einer hohen Zahl von p-Werten zu rechnen, die aufgrund der Vielzahl der berechneten Interaktionen zufällig unter dem Signifikanzniveau liegen. Daher kann nicht allein auf Basis eines signifikanten Interaktions-p-Wertes auf eine klinisch relevante Effektmodifikation geschlossen werden. In einem zweiten Bewertungsschritt wurden daher die Ergebnisse der Subgruppenanalyse hinsichtlich ihrer Plausibilität geprüft. Hierzu wurde zum einen untersucht, ob die Effekte über mehrere Endpunkte hinweg in konsistenter Weise

auftreten und ob sie medizinisch plausibel sind. Die entsprechende Diskussion der Subgruppenergebnisse mit positivem Interaktions-p-Wert befindet sich in 4.3.1.3.2.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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.*

Im vorliegenden Dossier wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

¹³ 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.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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 0 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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
VOYAGE	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Dupilumab + Hintergrundtherapie Placebo + Hintergrundtherapie

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.

Die Informationen in Tabelle 4-7 stammen von 10.02.2022.

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
Nicht zutreffend.	

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.

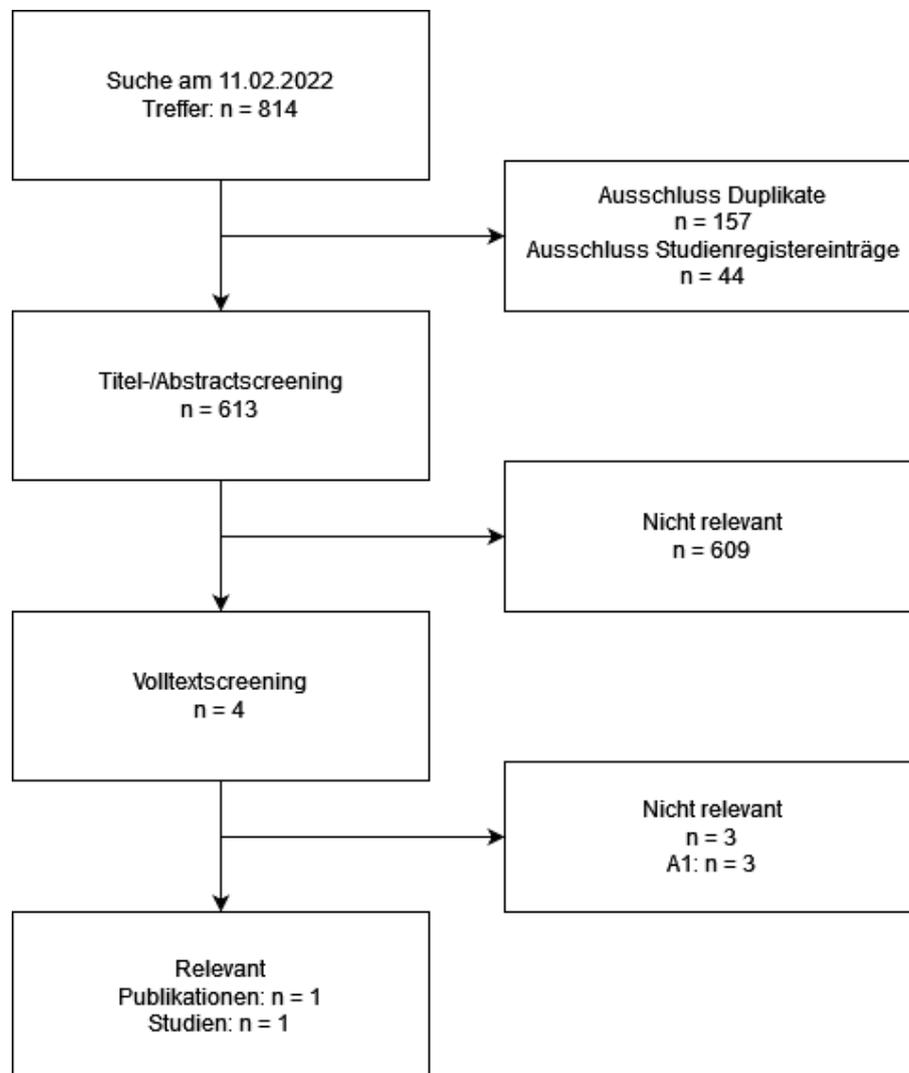


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche wurde am 11.02.2022 in den Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) durchgeführt. Nach Ausschluss von Duplikaten und Studienregistereinträgen (werden bereits in der Registersuche berücksichtigt) verblieben 613 Treffer für das Titel-/Abstract-Screening. In diesem wurden 609 als nicht relevant eingestuft, während 4 Publikationen im Volltext geprüft wurden. Im Ergebnis wurde eine Publikation identifiziert, die sich auf die im Dossier dargestellte Studie VOYAGE bezieht [23].

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank 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)
VOYAGE	NCT 02948959 [24] EudraCT 2016-001607-23 [25] WHO ICTRP NCT 02948959 [26]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank 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 Registersuche wurde am 10.02.2022 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). 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 bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Quellen auf der Webseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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 Suche auf der Webseite des G-BA wurde am 10.02.2022 durchgeführt.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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 4-11: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
VOYAGE	ja	ja	nein	ja [27]	ja [24-26]	ja [23]
<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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (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> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-12: 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/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VOYAGE	RCT, doppelblind, parallele Behandlungsgruppen	Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma	Dupilumab + Hintergrundtherapie: N = 273 Placebo + Hintergrundtherapie: N = 135 Davon in der T2I- ITT-Population: Dupilumab + Hintergrundtherapie: N = 236 Placebo + Hintergrundtherapie: N = 114	52 Wochen	Nord- und Südamerika, Russland, Europa 04/2017–08/2020	<u>Primärer Endpunkt</u> Jährliche Rate schwerer Exazerbationen <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u> Lungenfunktion Asthmakontrolle Asthmasymptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität <u>Sicherheit</u> Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; N: Anzahl der Patienten in der ITT bzw. T2I-ITT-Population; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + Hintergrundtherapie	Placebo + Hintergrundtherapie	Hintergrundtherapie
VOYAGE	Patienten ≤ 30 kg: 100 mg Dupilumab Q2W Patienten > 30 kg: 200 mg Dupilumab Q2W	Patienten ≤ 30 kg: Placebo mit dem gleichen Volumen wie 100 mg Dupilumab Q2W Patienten > 30 kg: Placebo mit dem gleichen Volumen wie 200 mg Dupilumab Q2W	Erlaubte Hintergrundtherapie mit <ul style="list-style-type: none"> • Mitteldosierten ICS plus einer weiteren Asthmamedikation (LABA, LAMA, LTRA oder Methylxanthine) • Hochdosierten ICS plus einer weiteren Asthmamedikation (LABA, LAMA, LTRA oder Methylxanthine) • ICS als Monotherapie • Bedarfsmedikation Mögliche Anpassung der Hintergrundtherapie nach zwei Asthmaexazerbationen: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit mitteldosierten ICS können die Dosis auf hochdosierte ICS erhöhen • Patienten mit einer Monotherapie aus hochdosierten ICS können eine zweite Asthmamedikation hinzunehmen
ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; LABA: Langwirksames β_2 -Sympathomimetikum; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; LTRA: Leukotrienantagonist; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; Q2W: Zweiwöchentliche Gabe			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	T2I-ITT-Population		
	Dupilumab + Hintergrundtherapie (N = 236)	Placebo + Hintergrundtherapie (N = 114)	Gesamt (N = 350)
Alter (Jahre) [MW (SD)]	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)	8,9 (1,6)
Geschlecht [n (%)]			
Männlich	152 (64,4 %)	78 (68,4 %)	230 (65,7 %)
Weiblich	84 (35,6 %)	36 (31,6 %)	120 (34,3 %)

Charakteristikum	T2I-ITT-Population		
	Dupilumab + Hintergrundtherapie (N = 236)	Placebo + Hintergrundtherapie (N = 114)	Gesamt (N = 350)
Abstammung [n (%)]			
Kauasisch	208 (88,1 %)	102 (89,5 %)	310 (88,6 %)
Schwarz/afrikani- scher Abstammung	9 (3,8 %)	5 (4,4 %)	14 (4,0 %)
Asiatisch	2 (0,8 %)	0	2 (0,6 %)
Amerikanische Ureinwohner	1 (0,4 %)	0	1 (0,3 %)
Andere	16 (6,8 %)	7 (6,1 %)	23 (6,6 %)
Ethnizität [n (%)]			
Hispanisch/La- teinamerikanisch	104 (44,1 %)	51 (44,7 %)	155 (44,3 %)
Nicht Hispanisch/La- teinamerikanisch	132 (55,9 %)	63 (55,3 %)	195 (55,7 %)
Körpergröße (cm) [MW (SD)]	137,28 (10,87)	138,34 (11,49)	137,63 (11,07)
Körpergewicht (kg) [MW (SD)]	35,60 (10,00)	37,08 (11,61)	36,09 (10,56)
Gewichtskategorie [n (%)]			
≤ 30 kg	76 (32,2 %)	36 (31,6 %)	112 (32,0 %)
> 30 kg	160 (67,8 %)	78 (68,4 %)	238 (68,0 %)
Body Mass Index (BMI) (kg/m ²) [MW (SD)]	18,60 (3,51)	19,03 (3,94)	18,74 (3,65)
BMI (kg/m ²)-Kategorie [n (%)]			
< 20	173 (73,3 %)	76 (66,7 %)	249 (71,1 %)
≥ 20	63 (26,7 %)	38 (33,3 %)	101 (28,9 %)
Region [n (%)]			
Osteuropa	78 (33,1 %)	43 (37,7 %)	121 (34,6 %)
Lateinamerika	106 (44,9 %)	51 (44,7 %)	157 (44,9 %)
Westliche Länder	52 (22,0 %)	20 (17,5 %)	72 (20,6 %)

T2I-ITT-Population			
Charakteristikum	Dupilumab + Hintergrundtherapie (N = 236)	Placebo + Hintergrundtherapie (N = 114)	Gesamt (N = 350)
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Merkmal; SD: Standardabweichung.			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheitsmerkmale – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

T2I-ITT-Population			
Charakteristikum	Dupilumab + Hintergrundtherapie (N = 236)	Placebo + Hintergrundtherapie (N = 114)	Gesamt (N = 350)
ICS-Dosis zu Studienbeginn [n (%)] wie in der Studie VOYAGE prädefiniert [28]			
Hoch	102 (43,2 %)	50 (43,9 %)	152 (43,4 %)
Mittel	131 (55,5 %)	64 (56,1 %)	195 (55,7 %)
Niedrig	3 (1,3 %)	0	3 (0,9 %)
ICS-Dosis zu Studienbeginn [n (%)] gemäß GINA 2021 und NVL Asthma [9, 10]			
Hoch	200 (84,7 %)	95 (83,3 %)	295 (84,3 %)
Mittel	36 (15,3 %)	19 (16,7 %)	55 (15,7 %)
Niedrig	0	0	0
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre) [MW (SD)]			
	3,2 (2,5)	3,8 (2,6)	3,4 (2,6)
Zeit seit der Asthmediagnose (Jahre) [MW (SD)]			
	5,78 (2,67)	5,23 (2,63)	5,60 (2,66)
Zeit seit der letzten schweren Asthmaexazerbation (Monate) [MW (SD)]			
	5,00 (2,69)	5,61 (3,03)	5,19 (2,82)
Zahl der schweren Asthmaexazerbationen im letzten Jahr [MW (SD)]			
	2,61 (2,58)	2,18 (1,55)	2,47 (2,30)

Charakteristikum	T2I-ITT-Population		
	Dupilumab + Hintergrundtherapie (N = 236)	Placebo + Hintergrundtherapie (N = 114)	Gesamt (N = 350)
Zahl der schweren Asthmaexazerbationen im letzten Jahr, die eine Krankhauseinweisung oder Notfalltherapie nach sich zogen [MW (SD)]	1,38 (1,60)	1,14 (1,20)	1,30 (1,49)
Prä-Bronchodilatator FEV1 zu Studienbeginn (l) [MW (SD)]	1,48 (0,39)	1,53 (0,46)	1,49 (0,41)
Prä-Bronchodilatator FEV1 als % des Sollwertes zu Studienbeginn [MW (SD)]	77,66 (14,38)	78,36 (14,51)	77,89 (14,40)
Prä-Bronchodilatator FEV1 als % des Sollwertes zu Studienbeginn – Kategorie [n (%)]			
< 80 %	116 (49,2 %)	59 (51,8 %)	175 (50,0 %)
≥ 80 %	120 (50,8 %)	55 (48,2 %)	175 (50,0 %)
Post-Bronchodilatator FEV1 zu Studienbeginn (l) [MW (SD)]	1,75 (0,43)	1,74 (0,49)	1,75 (0,45)
FEV1-Reversibilität zu Studienbeginn (%) [MW (SD)]	21,47 (21,37)	15,81 (16,38)	19,61 (20,03)
Morgendlicher PEF zu Studienbeginn (l/min) [MW (SD)]	196,35 (67,63)	187,96 (57,49)	193,62 (64,54)
Abendlicher PEF zu Studienbeginn (l/min) [MW (SD)]	203,27 (65,78)	198,72 (57,53)	201,79 (63,17)
Morgendlicher Asthmasymptomscore zu Studienbeginn [MW (SD)]	0,90 (0,78)	0,90 (0,72)	0,90 (0,76)
Abendlicher Asthmasymptomscore zu	0,92 (0,77)	0,92 (0,72)	0,92 (0,75)

T2I-ITT-Population			
Charakteristikum	Dupilumab + Hintergrundtherapie (N = 236)	Placebo + Hintergrundtherapie (N = 114)	Gesamt (N = 350)
Studienbeginn [MW(SD)]			
Häufigkeit des nächtlichen Erwachens zu Studienbeginn [MW (SD)]	0,39 (0,68)	0,32 (0,45)	0,37 (0,62)
ACQ-5-IA-Score zu Studienbeginn [MW (SD)]	2,18 (0,79)	2,15 (0,84)	2,17 (0,81)
ACQ-7-IA-Score zu Studienbeginn [MW (SD)]	2,15 (0,70)	2,12 (0,76)	2,14 (0,72)
PAQLQ(S)-IA- Gesamtscore zu Studienbeginn [MW (SD)]	4,95 (1,08)	4,92 (1,13)	4,94 (1,10)
Anzahl der Inhalationen von Salbutamol/Albuterol und Levosalbutamol/Levo- buterol in 24 h zu Studienbeginn [MW (SD)]	2,37 (2,60)	2,64 (3,39)	2,46 (2,88)
Hypersensitivität gegenüber NSAID [n (%)]			
Ja	3 (1,3 %)	2 (1,8 %)	5 (1,4 %)
Andauernd	3 (1,3 %)	2 (1,8 %)	5 (1,4 %)
ACQ-5-IA: <i>Asthma Control Questionnaire – 5 Items</i> (Interview-Variante); ACQ-7-IA: <i>Asthma Control Questionnaire – 7 Items</i> (Interview-Variante); FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; GINA: <i>Global Initiative for Asthma</i> ; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Merkmal; NSAID: <i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug</i> ; NVL: Nationale Versorgungsleitlinie; PAQLQ(S)-IA: <i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized</i> (Interview-Variante); SD: Standardabweichung; T2I: Typ-2-Inflammation.			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen: Biomarker– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	T2I-ITT-Population		
	Dupilumab + Hintergrundtherapie (N = 236)	Placebo + Hintergrundtherapie (N = 114)	Gesamt (N = 350)
Eosinophilenzahl (Serum) zu Studienbeginn (Giga/l) [MW (SD)]	0,60 (0,39)	0,52 (0,36)	0,57 (0,38)
Eosinophilenzahl (Serum) zu Studienbeginn (Giga/l) – Kategorie [n (%)]			
< 0,15	13 (5,5 %)	6 (5,3 %)	19 (5,4 %)
≥ 0,15–< 0,3	48 (20,3 %)	24 (21,1 %)	72 (20,6 %)
≥ 0,3	175 (74,2 %)	84 (73,7 %)	259 (74,0 %)
Gesamt-IgE zu Studienbeginn (I.E./ml) [MW (SD)]	948,27 (1136,08)	818,50 (1149,31)	905,52 (1140,41)
Gesamt-IgE zu Studienbeginn (I.E./ml) – Kategorie [n (%)]			
< 100	29 (12,3 %)	22 (19,3 %)	51 (14,6 %)
≥ 100	201 (85,2 %)	91 (79,8 %)	292 (83,4 %)
TARC-Spiegel zu Studienbeginn (pg/ml) [MW (SD)]	525,58 (511,75)	567,96 (666,29)	539,58 (566,86)
FeNO-Wert zu Studienbeginn (ppb) [MW (SD)]	31,83 (24,85)	28,38 (23,44)	30,71 (24,42)
FeNO-Wert zu Studienbeginn – Kategorie [n (%)]			
< 20	89 (37,7 %)	48 (42,1 %)	137 (39,1 %)
≥ 20–< 35	63 (26,7 %)	37 (32,5 %)	100 (28,6 %)
≥ 35	78 (33,1 %)	25 (21,9 %)	103 (29,4 %)
FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; I.E.: Internationale Einheiten; IgE: Immunglobulin E; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Merkmal; NSAID: <i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug</i> ; ppb: <i>Parts per Billion</i> ; SD: Standardabweichung; TARC: <i>Thymus and Activation-regulated Chemokine</i> ; T2I: Typ-2-Inflammation.			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen: Atopische Erkrankungen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	T2I-ITT-Population		
	Dupilumab + Hintergrundtherapie (N = 236)	Placebo + Hintergrundtherapie (N = 114)	Gesamt (N = 350)
Atopie [n (%)]	226 (95,8 %)	103 (90,4 %)	329 (94,0 %)
Atopische Dermatitis [n (%)]	95 (40,3 %)	41 (36,0 %)	136 (38,9 %)
Allergische Konjunktivitis [n (%)]	45 (19,1 %)	22 (19,3 %)	67 (19,1 %)
Allergische Rhinitis [n (%)]	200 (84,7 %)	89 (78,1 %)	289 (82,6 %)
Allergische Rhinitis und allergische Konjunktivitis [n (%)]	45 (19,1 %)	22 (19,3 %)	67 (19,1 %)
Eosinophile Ösophagitis [n (%)]	3 (1,3 %)	0	3 (0,9 %)
Nahrungsmittelallergie [n (%)]	51 (21,6 %)	18 (15,8 %)	69 (19,7 %)
Urtikaria [n (%)]	19 (8,1 %)	4 (3,5 %)	23 (6,6 %)
Chronische Rhinitis [n (%)]	31 (13,1 %)	16 (14,0 %)	47 (13,4 %)
Chronische Sinusitis [n (%)]	5 (2,1 %)	6 (5,3 %)	11 (3,1 %)
Nasale Polypen [n (%)]	1 (0,4 %)	0	1 (0,3 %)
Chronische Rhinitis und Sinusitis mit nasalen Polypen [n (%)]	1 (0,4 %)	0	1 (0,3 %)
Chronische Rhinitis und Sinusitis ohne nasale Polypen [n (%)]	3 (1,3 %)	2 (1,8 %)	5 (1,4 %)
ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Merkmal; T2I: Typ-2-Entzündung.			

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen: Hintergrundtherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	T2I-ITT-Population		
	Dupilumab + Hintergrundtherapie (N = 236)	Placebo + Hintergrundtherapie (N = 114)	Gesamt (N = 350)
Gesamt-ICS-Dosis zu Studienbeginn (µg) [MW (SD)]	502,14 (262,33)	483,96 (265,15)	496,22 (263,01)
Zusätzliche Asthmamedikation [n (%)]	228 (96,6 %)	113 (99,1 %)	341 (97,4 %)
LABA	198 (83,9 %)	101 (88,6 %)	299 (85,4 %)
LTRA	32 (13,6 %)	12 (10,5 %)	44 (12,6 %)
ICS-Monotherapie [n (%)]	8 (3,4 %)	1 (0,9 %)	9 (2,6 %)
Zwei Asthmatherapeutika [n (%)]	226 (95,8 %)	113 (99,1 %)	339 (96,9 %)
ICS/LABA	196 (83,1 %)	101 (88,6 %)	297 (84,9 %)
Andere ^a	30 (12,7 %)	12 (10,5 %)	42 (12,0 %)
Drei Asthmatherapeutika [n (%)] ^b	2 (0,8 %)	0	2 (0,6 %)
<p>a: In der Studie handelte es sich hierbei um ICS + LTRA.</p> <p>b: Bei den Patienten in dieser Kategorie wurden ICS + LABA + LTRA eingesetzt. Die Behandlung mit drei Asthmatherapeutika war laut Studienprotokoll ausgeschlossen. Aufgrund der geringen Zahl der Patienten werden die Auswirkung auf die Studienergebnisse als vernachlässigbar eingestuft.</p> <p>ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; LABA: Langwirksames β_2-Sympathomimetikum; LTRA: Leukotrienantagonist; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Merkmal; SD: Standardabweichung; Typ-2-Inflammation.</p>			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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.

In der Studie VOYAGE wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab + Hintergrundtherapie im Vergleich zu Placebo + Hintergrundtherapie untersucht. Die Studie schloss Kinder zwischen 6 und 11 Jahren ein, die an persistierendem, unkontrolliertem Asthma litten. Die Kinder wurden über 52 Wochen mit Dupilumab oder Placebo zusätzlich zur begleitenden Asthmamedikation behandelt.

Kinder mit einem Körpergewicht von ≤ 30 kg bekamen Dupilumab in einer Dosierung von 100 mg Q2W oder entsprechendes Placebo mit dem gleichen Volumen, während Kinder mit einem Körpergewicht von > 30 kg Dupilumab in einer Dosierung von 200 mg Q2W oder Placebo mit dem gleichen Volumen erhielten. Eine Initialdosis war in der Studie nicht vorgesehen, was den Angaben in der Fachinformation für die hier relevante Patientenpopulation entspricht [1, 2].

Als Hintergrundtherapie war die Gabe von mittel- bis hochdosierten ICS in Kombination mit einer weiteren Asthmamedikation oder eine Monotherapie mit hochdosiertem ICS vorgesehen. Letzteres betraf in der T2I-ITT-Population lediglich 9 Kinder (Dupilumab-Arm: 8 Kinder, Placebo-Arm: 1 Kind). Als zweite Medikation war zusätzlich zu mittel- oder hochdosierten ICS der Einsatz von LABA, LAMA, LTRA oder Methylxanthinen möglich. Die Dosierung sollte in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn nicht verändert worden sein. Trat allerdings während der Studie eine akute Verschlechterung des Asthmas auf, so konnte die ICS-Dosis für maximal 10 Tage auf das bis zu Vierfache erhöht werden. Besserte sich der Zustand der Patienten nicht, konnten danach auch systemische Kortikosteroide gegeben werden. Andernfalls sollte zur ursprünglichen ICS-Dosis zurückgekehrt werden. Als Akutmedikation konnten die Patienten auf kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika (SABA) zurückgreifen, wobei möglichst Albuterol oder Salbutamol bzw. Levobutanol oder Levosalbutamol eingesetzt werden sollten. Bei Kindern, die während der Studie zwei Asthmaexazerbationen erlitten, konnte die Hintergrundtherapie permanent angepasst werden. Dabei konnte bei Kindern mit einer bestehenden Monotherapie aus hochdosierten ICS eine zweite Asthmamedikation hinzugenommen werden. Im Falle einer Kombination aus mitteldosierten ICS und einer zweiten Asthmamedikation konnte die ICS-Dosis dauerhaft von einer mittleren auf eine hohe Dosis umgestellt werden.

Studienpopulation

Für die Studie VOYAGE wurden neben der ITT-Population zwei Analysepopulationen prädefiniert, welche auch in der Fallzahlschätzung Berücksichtigung fanden, um eine ausreichende statistische Trennschärfe zu erreichen. Neben der Population mit einer Eosinophilenzahl von $\geq 0,3$ Giga/l war dies die Population der Kinder mit Typ-2-Inflammation (T2I-ITT-Population). In diesem Dossier ist nur letztere Population von Interesse, da sie dem Anwendungsgebiet von Dupilumab entspricht. Die Population der Patienten mit einer Eosinophilenzahl von $\geq 0,3$ Giga/l ist in dieser Studienpopulation enthalten [1, 2].

Die Kinder in der T2I-ITT-Population waren im Mittel 8,9 Jahre alt (SD: 1,6 Jahre). Die Mehrheit (65,7 %) der eingeschlossenen Kinder waren männlichen Geschlechts (Tabelle 4-14). Dies ist Ausdruck der höheren Prävalenz von Asthma bei Jungen [29].

Die Kinder der Studienpopulation waren von einem hohen Maß an Morbidität betroffen. Im Mittel hatten sie im Jahr vor Studienbeginn 2,47 schwere Asthmaexazerbationen erlitten und 1,30 schwere Asthmaexazerbationen, die den Besuch der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung notwendig machten. Der mittlere Wert für den ACQ-5-IA, mit dem die Asthmakontrolle gemessen wurde, betrug 2,17 (SD 0,81) (Tabelle 4-15). Als Grenze für ein unkontrolliertes Asthma gilt ein Wert von $\geq 1,5$ [17].

Fast alle Kinder litten an einer atopischen Erkrankung. Der Gesamtanteil der Betroffenen betrug 94,0 %. Bei 82,6 % lag eine allergische Rhinitis vor und bei 38,9 % der Kinder fand sich eine atopische Dermatitis (Tabelle 4-17). Ein Gesamt-IgE-Spiegel von ≥ 100 I.E./ml wurde bei 83,4 % der Patienten angegeben (Tabelle 4-16).

Als Begleitmedikation bekamen die Kinder mehrheitlich eine Therapie mit mittel- bis hochdosierten ICS und LABA. Die laut Studienprotokoll erlaubte Monotherapie mit hochdosierten ICS wurde nur bei 9 Kindern (2,6 %) durchgeführt. Der Rest der Patienten wurde mit einer Kombinationstherapie behandelt. Als Kombinationspartner erhielten 85,4 % der Patienten LABA, der Rest wurde mit LTRA behandelt (Tabelle 4-15).

In der Studie VOYAGE wurden die zum Zeitpunkt der Studienplanung gemäß GINA-Leitlinie aus dem Jahr 2015 aktuellen Dosierungskategorien für die Einteilung der ICS-Dosierung in niedrigdosiert, mitteldosiert und hochdosiert angewendet [28]. Dementsprechend erhielten 195 Patienten (55,7 %) eine mittlere Dosis der ICS, während 152 (43,4 %) mit einer hohen Dosis behandelt wurden. Mit der GINA-Leitlinie aus dem Jahr 2020 haben sich die Definitionen für die Dosierungskategorie für Fluticasonpropionat verschoben, so dass vormals mittlere Dosierungen von Fluticasonpropionat nun als hohe Dosis gelten [30]. Den neuen Dosierungskategorien entsprechend erhielten in der T2I-ITT-Population der Studie VOYAGE 15,7 % der Patienten eine mittlere Dosis, während 84,3 % der Patienten eine hohe Dosis erhielten (Tabelle 4-15).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch am 12.05.2021 bestimmte der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab bei Kindern von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation [3]:

„Patientenindividuelle Therapieeskalation unter Berücksichtigung der Vortherapie unter Auswahl von:

- Hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA

oder

- Hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, sofern die für die Anwendung von Omalizumab notwendigen Kriterien erfüllt sind.“

In der Studie VOYAGE wurden die Kinder mit einer Hintergrundtherapie behandelt, die patientenindividuell eskaliert werden konnte. Die Hintergrundtherapie konnte dabei aus einer Monotherapie mit hochdosierten ICS oder, was bei 96,9 % der Patienten der Fall war (vgl. Tabelle 4-18), aus mittel- oder hochdosierten ICS und einer weiteren Asthmamedikation bestehen. Als zweite Asthmamedikation waren dabei neben LTRA und LABA auch LAMA möglich. Die Therapie konnte durch den Prüfarzt nach zwei Asthmaexazerbationen eskaliert werden. Hierfür konnte bei Kindern mit einer Monotherapie aus hochdosierten ICS eine weitere Asthmamedikation hinzugenommen werden, während bei Kindern mit mitteldosierten ICS und einer weiteren Asthmamedikation die ICS-Dosis dauerhaft auf eine hohe Dosis umgestellt werden konnte. Die Erhöhung der ICS-Dosis entspricht dabei dem von der Leitlinie empfohlenen Vorgehen [10]. Die Hinzunahme einer dritten Asthmamedikation oder der Einsatz von Omalizumab wurde im Studienprotokoll ausgeschlossen. Dadurch war die Therapie mit einer Dreifachkombination aus ICS, einem LABA und LAMA sowie die Anwendung von Omalizumab in der Studie VOYAGE nicht möglich.

LAMA waren in der Studie erlaubt, wurden von den Prüfern aber bei keinem Patienten eingesetzt. Schon dieser Umstand weist darauf hin, dass die Prüfer LAMA nicht als geeignete Option für die Kinder betrachteten. Vor allem jedoch bleibt unsicher, in welchem Ausmaß Kinder mit schwerem Asthma durch den Einsatz von LAMA profitieren. Zwar zeigte eine Studie bei Kindern mit schwerem Asthma, dass die Therapie mit Tiotropium zusätzlich zu hochdosierten ICS und einer weiteren Asthmamedikation oder zu mitteldosierten ICS und zwei weiteren Asthmamedikationen zu Verbesserungen von Lungenfunktionsparametern wie des FEV1-Wertes führte. Für die Asthmakontrolle (gemessen mit dem ACQ-7) und symptomatische Endpunkte wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Die Häufigkeit der Exazerbationen reduzierte sich nur geringfügig (14,7 % für die Dosierung 2,5 µg und 16,9 % für 5 µg vs. 21,6 % im Vergleichsarm) und war nicht als Wirksamkeitsendpunkt vorgesehen [31]. Zu beachten ist, dass LAMA ausschließlich eine bronchodilatatorische Wirkung aufweisen [32] und sie somit die Pathophysiologie des Asthmas nicht beeinflussen können. Es bleibt daher unsicher, in welchem Ausmaß Kinder mit schwerem Asthma von einer Hinzunahme von LAMA profitieren.

Der gegen IgE gerichtete Antikörper Omalizumab wird in Stufe 6 der NVL Asthma empfohlen und ist damit Teil einer maximalen Therapieeskalation [10]. In der Studie VOYAGE war der Einsatz von Omalizumab nicht möglich. Ohnehin schränken das Anwendungsgebiet von Omalizumab und der Therapiehinweis des G-BA die für Omalizumab in Frage kommende Patientenpopulation stark ein [33, 34]. Dem Therapiehinweis zufolge ist die Verordnung von Omalizumab nur wirtschaftlich, wenn kumulativ folgende Kriterien erfüllt sind [34]:

- Schweres persistierendes allergisches Asthma,
- 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 ≥ 200 und ≤ 1300 I.E./ml vor Beginn der Behandlung,

- Häufig dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen,
- Trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend $> 400 \mu\text{g}$ pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten
 - In den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte Asthmaexazerbationen oder
 - In den letzten 24 Monaten drei Exazerbationen, davon eine in den letzten 12 Monaten oder
 - Eine Exazerbation, die zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung in den letzten 12 Monaten führte, auf.
- Das Körpergewicht liegt zwischen 20 kg und 150 kg und innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also $\geq 20 \text{ kg}$ und $\leq 150 \text{ kg}$.

Zur Ermittlung des Anteils der Kinder, die für Omalizumab in Frage kommen, wurden die Kriterien aus dem Therapiehinweis des G-BA auf die T2I-ITT-Population angewandt. Hierzu wurde die Zahl der Patienten ermittelt, die für mindestens ein Allergen einen allergenspezifischen IgE-Spiegel von $\geq 0,35 \text{ I.E./ml}$ und einen Gesamt-IgE-Spiegel von 200–1300 I.E./ml aufwiesen. Da bei wurden nur ganzjährig auftretende und nicht vermeidbare Allergene berücksichtigt. Von den Patienten, die diese Kriterien erfüllten, wurde der Anteil ermittelt, der zu Studienbeginn eine Therapie mit hochdosierten ICS und einer weiteren Asthmamedikation erhielt und in den letzten 12 Monaten von schweren Asthmaexazerbationen betroffen war. Die ICS-Dosis wurde dabei anhand der zum Zeitpunkt der Studie maßgeblichen Dosierungskategorien der GINA 2015 eingeteilt. Das Kriterium der schweren Asthmaexazerbationen umfasste Kinder mit mindestens zwei schweren Exazerbationen im Vorjahr oder mindestens einer schweren Exazerbation, die den Besuch einer Notaufnahme oder eine Krankenseinweisung notwendig machte. Insgesamt erfüllten nur 15,4 % der Kinder in der T2I-ITT-Population alle notwendigen Kriterien für den Einsatz von Omalizumab. Auch bei Anwendung der neuen Dosierungskategorien nach GINA 2020 kommt mit einem Anteil von 31,1 % nur eine Minderheit der Patienten für Omalizumab in Frage. Dieser Wert ist zudem als theoretischer Maximalwert zu sehen, da für die Ärzte in der Studie die Dosierungskategorien der GINA 2015 relevant waren und Biologika in der Praxis nur bei wenigen Patienten verordnet werden: Die Analyse in Modul 3 ergibt eine Verordnung bei unter 1 % der Patienten (vgl. Abschnitt 3.2 in Modul 3). Da unter Berücksichtigung der für die Studie relevanten Dosierungskategorien über 80 % der Patienten nicht für den Einsatz von Omalizumab in Frage kam, hat die Nichtverfügbarkeit von Omalizumab in der Studie VOYAGE einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse (Anhang 4-G).

Zusammengefasst kann aufgrund der Unsicherheiten bezüglich des Nutzens von LAMA bei Kindern mit schwerem Asthma sowie des geringen Anteils von Kindern, die für Omalizumab

in Frage kamen, von einer hinreichenden Umsetzung der zVT in der Studie VOYAGE ausgegangen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In diesem Dossier wird die Population der Kinder mit Typ-2-Inflammation dargestellt (T2I-ITT-Population und T2I-Sicherheitspopulation). Diese Population wurde präspezifiziert und durch jene Kriterien definiert, die sich auch in der Zulassung für Dupilumab in Deutschland finden. Die im Dossier dargestellte Population entspricht daher exakt dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland.

Die Verteilung der Geschlechter in der Studie spiegelt die für Kinder mit Asthma in Deutschland erwartete Verteilung wider. So geben epidemiologische Studien an, dass bei Kindern Jungen häufiger von Asthma betroffen sind als Mädchen [29]. Dies lässt sich auch in der Studienpopulation der Studie VOYAGE feststellen: in der T2I-ITT-Population waren 65,7 % der Kinder männlich und 34,3 % weiblich.

Auch was Vor- und Hintergrundtherapie betrifft, ist von keiner wesentlichen Abweichung vom deutschen Versorgungskontext auszugehen. Das Vorgehen zur Therapie des Asthmas ist international sehr ähnlich und orientiert sich häufig am Stufenschema der GINA-Leitlinie, die auch der Studie VOYAGE zugrunde lag und nicht wesentlich vom Stufenschema der deutschen Leitlinie abweicht [9, 10]. Die in der Studie angewandten Therapien sind in Deutschland verfügbar und in der Versorgung des Asthmas verankert.

Zusammenfassend können die Ergebnisse der Studie VOYAGE als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen werden.

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 4-19: 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			
VOYAGE	Ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VOYAGE handelt es sich um eine randomisierte und doppelblinde Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels einer permutierten Blockrandomisierung. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentral über ein interaktives Sprachdialogsystem bzw. über ein webbasiertes System (*Interactive Voice Response System, IVRS, oder Interactive Web Response System, IWRS*). Sowohl das Studienpersonal als auch die Patienten waren während der gesamten Studiendauer verblindet. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten. Daher ist das Verzerrungspotential der Studie VOYAGE als gering einzustufen.

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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität: Schwere Asthma- exazerbationen	Morbidität: Lungen- funktion	Morbidität: Asthma- kontrolle (ACQ-5-IA)	Morbidität: Asthma- symptome
VOYAGE	Ja	ja	ja	ja	ja
Studie	Morbidität: Häufigkeit des nächtlichen Erwachens	Morbidität: Allgemeiner Gesundheitszust and	Gesundheitsbe zogene Lebens- qualität: PAQLQ(S)-IA	Unerwünschte Ereignisse	
VOYAGE	Ja	ja	ja	ja	

4.3.1.3.1 Ergebnisse der patientenrelevanten 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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 4-21: Operationalisierung der Mortalität

Studie	Operationalisierung
VOYAGE	Anzahl verstorbener Patienten bis Woche 52. Die Auswertung beruht auf der T2I-Sicherheitspopulation.

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die 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
VOYAGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VOYAGE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

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.

Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben. Die Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1.9.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Schwere 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 4-23: Operationalisierung des Endpunktes „Schwere Asthmaexazerbationen“

Studie	Operationalisierung
VOYAGE	<p>Eine schwere Asthmaexazerbation ist definiert als eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3-tägige Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder • Eine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme, 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 Asthmaexazerbationen <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Ergänzend:</i> jährliche Rate von schweren Asthmaexazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme erfordern • Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation zu Woche 52 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Ergänzend:</i> Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation, die eine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme erfordert • Zeit bis zum Auftreten der ersten schweren Asthmaexazerbation <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p> <p>Patienten, welche die Studienmedikation abbrachen, wurden dennoch aufgefordert, alle Visiten wahrzunehmen. Schwere Asthmaexazerbationen wurden unabhängig davon erhoben, ob sie mit oder ohne Therapie auftraten. Im Falle eines Studienabbruches wurden alle schweren Asthmaexazerbationen einbezogen, die bis zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes bekannt waren. Für fehlende Werte nach Studienabbruch wurde keine Ersetzung vorgenommen.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pattern Mixed Model by Multiple Imputation (PMM-MI)</i> • <i>Pattern Mixed Model by Control-based Multiple Imputation (PMM-CBMI)</i> • <i>Tipping-Point-Analyse</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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere Asthmaexazerbationen 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
VOYAGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VOYAGE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

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 Jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236	Placebo + Hintergrundtherapie N = 114
Anzahl Ereignisse insgesamt	82	81
Adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI] ^a	0,31 [0,22; 0,42]	0,75 [0,54; 1,03]
Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert	0,41 [0,27; 0,61]; < 0,0001	
<p>a: Zur Berechnung der adjustierten jährlichen Exazerbationsrate wurde ein negatives Binomialmodell verwendet. Als Kovariate fanden der Behandlungsarm, die Gewichtskategorie, die Region, die Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, die FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, die ICS-Dosis zu Studienbeginn und die Zahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn Berücksichtigung. Die log-transformierte standardisierte Beobachtungsdauer ging als Offset-Variable in das Modell ein.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der T2I-ITT-Population; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Die Auswertung der jährlichen Rate schwerer Asthmaexazerbationen ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-25). Zu

diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Sensitivitätsanalysen

Pattern Mixed Model

In diesen Sensitivitätsanalysen wurden unbeobachtete Exazerbationsereignisse nach Studienabbruch bis Woche 52 imputiert. Die Imputation erfolgte mit Hilfe einer logistischen Regression auf Basis der beobachteten Daten in einem gegebenen Monat mit dem Auftreten einer Exazerbation als abhängige Variable. Als Kovariate gingen der geplante Behandlungsarm, das Alter, die Gewichtskategorie, die Region, die Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, die FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, die ICS-Dosis zu Studienbeginn und die Zahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn in das Modell ein. Für das *Pattern Mixed Model by Control-based Multiple Imputation* (PMM-CBMI) wurden nur Daten aus dem Kontrollarm als Grundlage für das Regressionsmodell gewählt.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen – Sensitivitätsanalysen

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236	Placebo + Hintergrundtherapie N = 114
PMM-MI		
Adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI] ^a	0,31 [0,23; 0,42]	0,75 [0,54; 1,03]
Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert	0,41 [0,27; 0,61]; < 0,0001	
PMM-CBMI		
Adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI] ^a	0,33 [0,24; 0,46]	0,76 [0,55; 1,06]
Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert	0,44 [0,29; 0,66]; < 0,0001	
<p>a: Zur Berechnung der adjustierten jährlichen Exazerbationsrate wurde ein negatives Binomialmodell verwendet. Als Kovariate fanden der Behandlungsarm, die Gewichtskategorie, die Region, die Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, die FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, die ICS-Dosis zu Studienbeginn und die Zahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn Berücksichtigung. Die log-transformierte standardisierte Beobachtungsdauer ging als Offset-Variable in das Modell ein.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Patienten in der T2I-ITT-Population; PMM-MI: <i>Pattern Mixed Model by Multiple Imputation</i>; PMM-CBMI: <i>Pattern Mixed Model by Control-based Multiple Imputation</i>; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse stützen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Unabhängig von der gewählten Art der Imputation ergibt sich ein deutlicher und statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab bzgl. der jährlichen Rate schwerer Asthmaexazerbationen (Tabelle 4-26).

Tipping-Point-Analyse

Für die Tipping-Point-Analyse wurde die Robustheit der Ergebnisse in verschiedenen Szenarien untersucht. Dabei wurde für Patienten, welche die Studie vorzeitig abbrachen, eine monatliche Zunahme des Risikos für eine schwere Asthmaexazerbation unter Dupilumab und eine monatliche Abnahme des Risikos im Vergleichsarm angenommen.

Tabelle 4-27: Tipping-Point-Analyse der Rate-Ratio unter Annahme verschiedener Zu- bzw. Abnahmen des monatlichen Exazerbationsrisikos für Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch

Wachstumsrate im Dupilumab-Arm	Reduktionsrate im Vergleichsarm					
	1	0,8	0,5	0,25	0,1	0,05
1	0,41 ($< 0,0001$)	0,41 ($< 0,0001$)	0,41 ($< 0,0001$)	0,42 ($< 0,0001$)	0,42 ($< 0,0001$)	0,42 ($< 0,0001$)
2	0,43 ($< 0,0001$)	0,43 ($< 0,0001$)	0,43 ($< 0,0001$)	0,43 ($< 0,0001$)	0,43 ($< 0,0001$)	0,43 ($< 0,0001$)
5	0,46 ($< 0,0001$)	0,46 ($< 0,0001$)	0,46 (0,0001)	0,47 (0,0001)	0,47 (0,0001)	0,47 (0,0001)
10	0,50 (0,0005)	0,50 (0,0006)	0,50 (0,0006)	0,50 (0,0006)	0,50 (0,0007)	0,50 (0,0007)
20	0,54 (0,0030)	0,54 (0,0031)	0,54 (0,0033)	0,55 (0,0035)	0,55 (0,0036)	0,55 (0,0036)
50	0,60 (0,0173)	0,60 (0,0177)	0,61 (0,0192)	0,61 (0,0204)	0,61 (0,0208)	0,61 (0,0208)
100	0,65 (0,0472)	0,65 (0,0483)	0,65 (0,0517)	0,66 (0,0544)	0,66 (0,0555)	0,66 (0,0555)

Die Ergebnisse der Tipping-Point-Analyse bestätigen die Robustheit der Ergebnisse aus der primären Analyse. Nur für sehr extreme und wenig realistische Szenarien liegt der p-Wert über dem Signifikanzniveau von 0,05 (Tabelle 4-27).

Jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme erfordern (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme erfordern

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236	Placebo + Hintergrundtherapie N = 114
Anzahl Ereignisse insgesamt	8	5
Adjustierte jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI] ^a	0,19 [0,13; 0,27]	0,20 [0,12; 0,32]
Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert	0,97 [0,57; 1,65]; 0,9109	
<p>a: Zur Berechnung der adjustierten jährlichen Exazerbationsrate wurde ein negatives Binomialmodell verwendet. Als Kovariate fanden das Gewicht zu Studienbeginn, die Region, die Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, die FeNO-Kategorie zu Studienbeginn, die ICS-Dosis zu Studienbeginn (mittlere oder hohe Dosis) und die Zahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn Berücksichtigung. Die log-transformierte standardisierte Beobachtungsdauer ging als Offset-Variable in das Modell ein.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der T2I-ITT-Population; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

In der Studie VOYAGE traten nur wenige Ereignisse von schweren Asthmaexazerbationen auf, die eine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme erforderten. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-28).

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation zu Woche 52

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation zu Woche 52

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236	Placebo + Hintergrundtherapie N = 114
n (%) ^a	54 (22,9)	46 (40,4)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	-18,05 [-28,81; -7,28]; 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,48 [0,34; 0,67]; < 0,001	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,36 [0,21; 0,61]; < 0,001	
<p>a: Es wurden alle schweren Asthmaexazerbationen berücksichtigt, unabhängig davon, ob der Patient behandelt wurde oder nicht.</p> <p>b: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarmes, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosis zu Studienbeginn und der Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Die Auswertung des Anteils der Kinder mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-29). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Dieses Ergebnis unterstützt damit die Hauptanalyse der jährlichen Rate schwerer Asthmaexazerbationen.

Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation, die eine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme erfordert (ergänzende Darstellung)

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation, die eine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme erfordert, zu Woche 52

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236	Placebo + Hintergrundtherapie N = 114
n (%)	7 (3,0)	5 (4,4)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-4,01 [-18,09; 10,07]; 0,576	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,54 [0,18; 1,64]; 0,274	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,46 [0,13; 1,69]; 0,241	
<p>a: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarmes, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn-Kategorie, der ICS-Dosis zu Studienbeginn und der Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide (Inhalative corticosteroids); ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Wie für die jährliche Rate schwerer Exazerbationen, die eine Hospitalisierung oder Besuch einer Notaufnahme erforderten, zeigt sich für die Zahl der Kinder mit mindestens einer solchen Asthmaexazerbation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-30).

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zum Auftreten der ersten schweren Asthmaexazerbation

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten der ersten schweren Asthmaexazerbation

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236	Placebo + Hintergrundtherapie N = 114
n (%)	54 (22,9)	46 (40,4)
Zensierte Patienten: n (%) ^a	182 (77,1)	68 (59,6)
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] ^b	NB [NB; NB]	NB [366,0; NB]
HR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,443 [0,293; 0,670]; < 0,001	
<p>a: Studienabbrecher wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zensiert. Darüber hinaus wurden Patienten ohne schwere Asthmaexazerbation bis Woche 52 bzw. bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt zu Woche 52 oder zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert, je nachdem was früher eintrat.</p> <p>b: Ermittelt mit Hilfe der Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>c: Ermittelt mit Hilfe einer Cox-Regression mit dem Behandlungsarm, dem Alter, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosis zu Studienbeginn und der Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NB: nicht bestimmbar, T2I: Typ-2-Infektion.</p>		

Die Auswertung der Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-31). Das Hazard-Ratio zeigt, dass das Risiko, eine schwere Exazerbation zu erleiden, unter Dupilumab deutlich reduziert ist. Der Unterschied erreicht statistische Signifikanz. Im Kaplan-Meier-Plot ist die kumulative Inzidenz von schweren Asthmaexazerbationen in Abhängigkeit vom Behandlungszeitraum dargestellt (Abbildung 4-2).

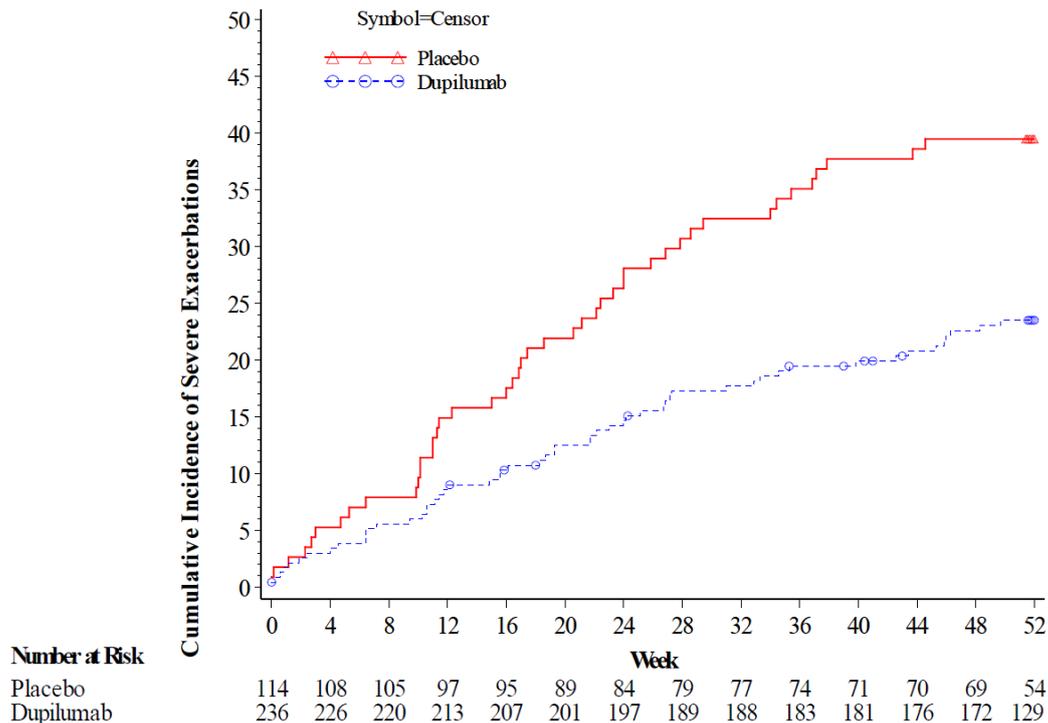


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Auftreten der ersten schweren Asthmaexazerbation

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 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 4-32: Operationalisierung der Lungenfunktion

Studie	Operationalisierung
VOYAGE	<p>Zur Beurteilung der Lungenfunktion wird der Prä-Bronchodilatator-FEV1, ausgedrückt als % vom Sollwert zu Studienbeginn, herangezogen. Zur Messung des FEV1 wurde ein Spirometer verwendet, dessen Anwendung von der <i>American Thoracic Society</i> (ATS) und der <i>European Respiratory Society</i> (ERS) empfohlen wird. Die Messungen wurden konform mit den ATS/ERS Leitlinien durchgeführt [13].</p> <p>Der Prä-Bronchodilatator FEV1-Wert wurde nach einer Auswaschphase 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 und für LAMA einer Dauer von mindestens 24 Stunden.</p> <p>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 (% vom Sollwert) zum Ausgangswert zu Woche 52 <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p> <p>Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines MMRM.</p>

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die 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
VOYAGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VOYAGE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

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 4-34: Ergebnisse für die Veränderung der Lungenfunktion (Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes, % vom Sollwert) zum Ausgangswert zu Woche 52

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236		Placebo + Hintergrundtherapie N = 114	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten	236	215	114	106
MW (SD)	77,66 (14,38)	89,61 (15,69)	78,36 (14,51)	83,08 (16,08)
<i>LS Mean Change (SE)^a</i>	12,15 (1,10)		4,36 (1,50)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^a	7,79 [4,36; 11,22] < 0,001			
Hedges' g [95 %-KI]	0,529 [0,296; 0,761]			
<p>a: Berechnet mittels eines MMRM mit dem Behandlungsarm, der Gewichtskategorie zu Studienbeginn, Region, Ethnizität, Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, ICS-Dosis zu Studienbeginn, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, FEV1 zu Studienbeginn (als % vom Sollwert) und der Interaktion zwischen FEV1 zu Studienbeginn und Visite als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>				

Die Auswertung der Veränderung der Lungenfunktion (Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes, % vom Sollwert) ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-34). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] nicht mit ein, so dass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

Darstellung der Werte im Studienverlauf

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Die grafische Darstellung der Werte im Zeitverlauf (Abbildung 4-3) zeigt bzgl. der mittleren Veränderung des FEV1 gegenüber dem Ausgangswert einen deutlichen Anstieg im Dupilumab-Arm bis Woche 6. Danach bleiben die Werte nahezu konstant auf höherem Niveau als im Placebo-Arm.

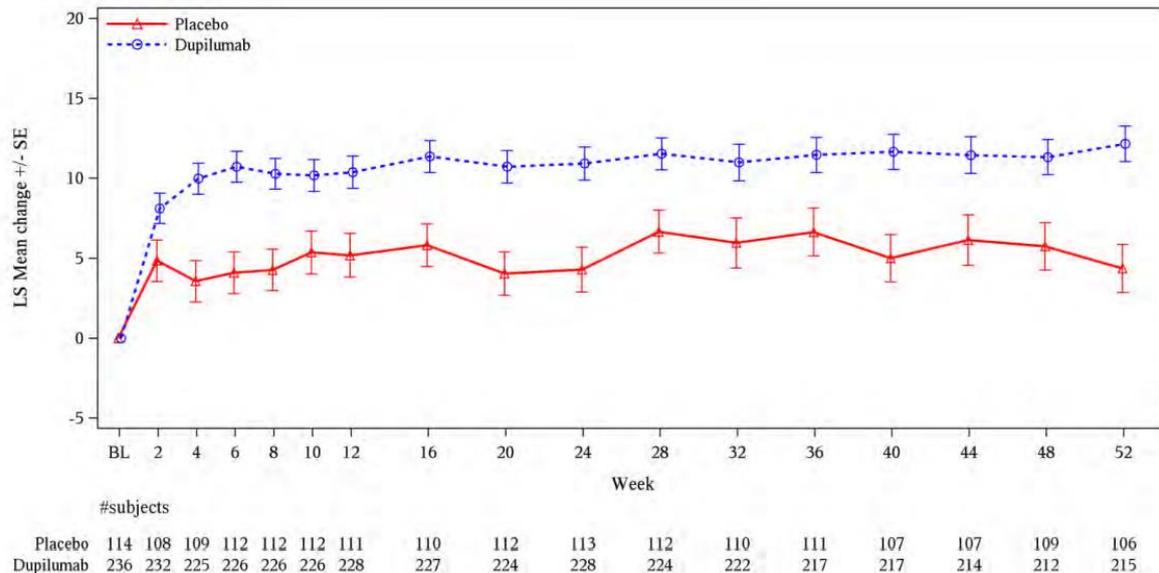


Abbildung 4-3: Darstellung des Verlaufes der Veränderung des FEV1 (% vom Sollwert) über den gesamten Studienzeitraum

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Asthmakontrolle (ACQ-5-IA) – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung der Asthmakontrolle (ACQ-5-IA)

Studie	Operationalisierung
VOYAGE	<p>Das Ausmaß der Asthmakontrolle wurde in der Studie VOYAGE mit Hilfe des ACQ-7 bzw. des ACQ-5 gemessen. 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 Fragen werden dabei auf einer Skala von 0–6 beantwortet, wobei 0 für „keine Symptome“ und 6 für „starke Symptome“ steht. Der Gesamtscore errechnet sich als Durchschnitt aus allen Antworten. Der ACQ-5 stellt einen Teil des ACQ-7 dar, in dem zusätzlich eine Frage zur Anwendung von Notfallmedikation (SABA) gestellt wird und der FEV1 als Lungenfunktionsparameter mit eingeht.</p> <p>Da in der Studie VOYAGE die Interviewer-Version des ACQ (ACQ-IA) eingesetzt wurde, fand die Erfassung des Fragebogens im Rahmen einer Befragung bei den Studienvisiten statt. Die Befragung wurde von geschultem Personal durchgeführt. Die Eltern durften bei der Befragung anwesend sein, das Personal war jedoch angewiesen, das Kind zum selbstständigen Antworten zu animieren. Die Eltern sollten nur nach Aufforderung des Befragers Hilfestellung geben.</p> <p>Für den ACQ-5-IA wird eine Responderanalyse durchgeführt, bei der entsprechend dem Methodenpapier des IQWiG eine Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite verwendet wird [14]. Dies entspricht einer Verbesserung auf der Skala um 0,9 Punkte. Zusätzlich wird eine Analyse des Anteils der Patienten, die einen Wert von $\leq 0,75$ aufweisen, dargestellt. Ein Skalenwert von $\leq 0,75$ des ACQ-5-IA gilt als Indikator für ein kontrolliertes Asthma [17].</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA $\leq 0,75$) zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52 <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines MMRM. • Für die Responderanalysen wurden Patienten mit einem Ausgangswert und mindestens einem Follow-Up-Wert ausgewertet. Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Asthmakontrolle (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
VOYAGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VOYAGE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Da für den ACQ-7 bzw. den ACQ-5 die Interview-Variante angewandt wurde, die eine Befragung durch geschultes Personal bei den Studienvisiten umfasst, liegt die Rücklaufquote für alle Zeitpunkte auf hohem Niveau (eine tabellarische Darstellung zu den Rücklaufquoten findet sich in Anhang 4G). Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

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.

4.3.1.3.1.4.1 Veränderung des ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Veränderung des ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236		Placebo + Hintergrundtherapie N = 114	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten	236	222	114	110
MW (SD)	2,18 (0,79)	0,40 (0,64)	2,15 (0,84)	0,83 (0,94)
LS Mean Change (SE) ^a	-1,70 (0,05)		-1,30 (0,07)	
LS Mean Change Difference [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,39 [-0,55; -0,23] < 0,0001			
Hedges'g [95 %-KI]	-0,571 [-0,803; -0,339]			
<p>a: Berechnet mittels eines MMRM mit dem Behandlungsarm, dem Alter, Gewichtskategorie zu Studienbeginn, Region, Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, ICS-Dosierung zu Studienbeginn, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, ACQ-5-IA zu Studienbeginn und der Interaktion zwischen ACQ-5-IA-Ausgangswert und Visite als Kovariate.</p> <p>ACQ-5-IA: <i>Asthma Control Questionnaire – 5 Items</i> (Interview-Variante); FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>				

Die Auswertung der Veränderung des ACQ-5-IA ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-37). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] nicht mit ein, so dass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

Darstellung der Werte im Studienverlauf

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Die grafische Darstellung der Werte im Zeitverlauf (Abbildung 4-4) zeigt einen deutlicheren Abfall der Werte für den ACQ-5-IA (d.h. eine Verbesserung) im Dupilumab-Arm. Die mittlere Reduktion fällt über den gesamten Studienverlauf hinweg größer aus als im Placebo-Arm.

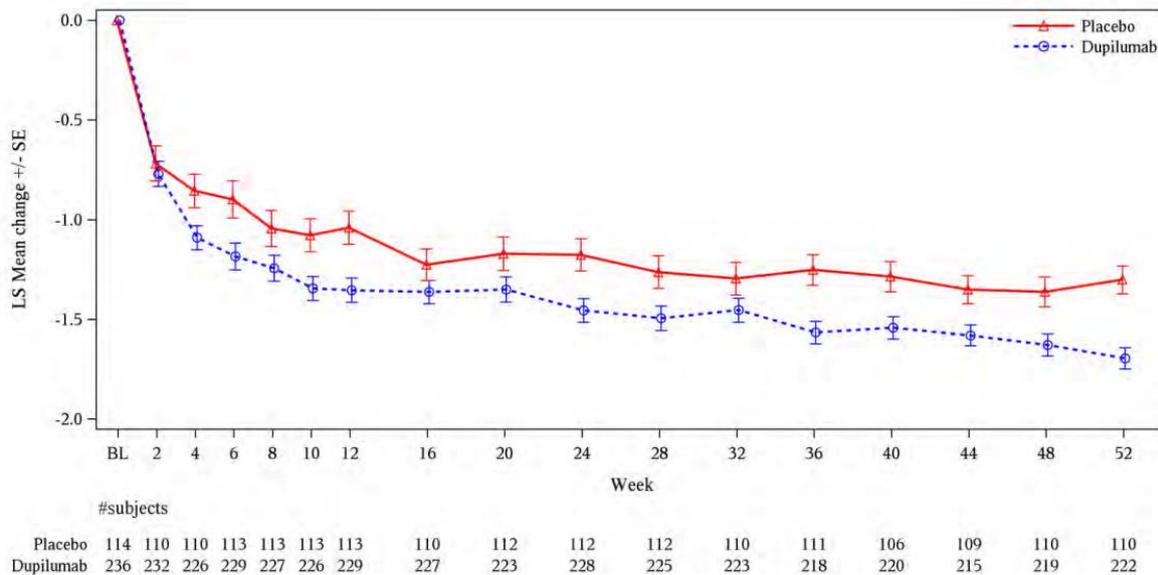


Abbildung 4-4: Veränderung des ACQ-5-IA gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 52

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards ab. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.2 Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA von $\leq 0,75$) zu Woche 52

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA von $\leq 0,75$) zu Woche 52

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236	Placebo + Hintergrundtherapie N = 114
n (%) ^a	180 (76,3)	61 (53,5)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	21,62 [11,40; 31,85]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,38 [1,16; 1,64]; < 0,001	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	2,94 [1,74; 4,97]; < 0,001	
<p>a: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>b: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosis zu Studienbeginn und des ACQ-5-Wertes zu Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>ACQ-5-IA: <i>Asthma Control Questionnaire – 5 Items</i> (Interview-Variante); KI: Konfidenzintervall; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; LS: <i>Least Squares</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Bei Kindern, die einen ACQ-5-IA von $\leq 0,75$ erreichen, kann davon ausgegangen werden, dass das Asthma gut kontrolliert ist. Die Auswertung des Anteils der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA von $\leq 0,75$) ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-38). 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.

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.3 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im ACQ-5-IA zu Woche 52

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236	Placebo + Hintergrundtherapie N = 114
n (%) ^a	185 (78,4)	79 (69,3)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	7,73 [-2,92; 18,38]; 0,154	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,11 [0,94; 1,31]; 0,223	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,76 [0,95; 3,24]; 0,070	
<p>a: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>b: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarmes, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosierung zu Studienbeginn und des ACQ-5-IA-Wertes zu Studienbeginn.</p> <p>ACQ-5-IA: <i>Asthma Control Questionnaire – 5 Items</i> (Interview-Variante); KI: Konfidenzintervall; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Eine Verbesserung des ACQ-5-IA um $\geq 0,9$ Punkte entspricht einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im ACQ-5-IA ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen numerischen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-39). Es besteht jedoch kein 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.

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf

weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: Asthmasymptome (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 4-40: Operationalisierung der Asthmasymptome (Asthmasymptomscore)

Studie	Operationalisierung																		
VOYAGE	<p>Die Asthmasymptomatik wurde in der Studie VOYAGE mit Hilfe des Asthmasymptomscores erfasst. Der Asthmasymptomscore wurde zweimal täglich mithilfe eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Für den morgendlichen Asthmasymptomscore wurden die in der zurückliegenden Nacht aufgetretenen Asthmasymptome und im abendlichen Asthmasymptomscore die Asthmasymptome während des Tages dokumentiert. Die Eintragung erfolgte dabei durch die Eltern bzw. die betreuende Person. Für die Erfassung wurde dabei folgende Orientierungshilfe zur Verfügung gestellt:</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>Der morgendliche und der abendliche Asthmasymptomscore werden getrennt betrachtet, daher wird kein durchschnittlicher Score berechnet.</p> <p>Für den Asthmasymptomscore wird eine Responderanalyse durchgeführt, bei der entsprechend dem Methodenpapier des IQWiG eine Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite verwendet wird [14]. Dies entspricht einer Verbesserung auf der Skala um 0,6 Punkte.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52 • Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ zum Ausgangswert zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ zum Ausgangswert zu Woche 52 <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p>	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																	

- Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines MMRM.
- Für die Responderanalysen wurden Patienten mit einem Ausgangswert und mindestens einem Follow-Up-Wert ausgewertet. Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Asthmasymptome (Asthmasymptomscore) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VOYAGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VOYAGE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten für diesen Endpunkt lagen im gesamten Studienverlauf auf hohem Niveau (eine tabellarische Darstellung zu den Rücklaufquoten findet sich in Anhang 4G). Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

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 Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236		Placebo + Hintergrundtherapie N = 114	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten	236	222	114	111
MW (SD)	0,90 (0,78)	0,30 (0,55)	0,90 (0,72)	0,40 (0,58)
LS Mean Change (SE) ^a	-0,61 (0,04)		-0,50 (0,05)	
LS Mean Change Difference [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,12 [-0,23; 0,00] 0,058			
Hedges' g [95 %-KI]	-0,223 [-0,453; 0,008]			
<p>a: Berechnet mittels eines MMRM mit Behandlungsarm, Alter, Gewichtskategorie zu Studienbeginn, Region, Ethnizität, Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, ICS-Dosierung zu Studienbeginn, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, morgendlicher Asthmasymptomscore zu Studienbeginn und der Interaktion zwischen morgendlichen Asthmasymptomscore zu Studienbeginn und Visite als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>				

Die Auswertung der Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen numerischen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-42). Die Reduktion fällt im Dupilumab-Arm stärker aus, der Behandlungsunterschied erreicht jedoch weder statistische Signifikanz noch klinische Relevanz (das Konfidenzintervall zum Hedges' g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] nicht aus).

Darstellung der Werte im Studienverlauf

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Die grafische Darstellung der Werte über den gesamten Studienzeitraum zeigt in beiden Behandlungsarmen eine mittlere Reduktion des morgendlichen Asthmasymptomscores, wobei Dupilumab ab Woche 4 numerisch überlegen ist (Abbildung 4-5).

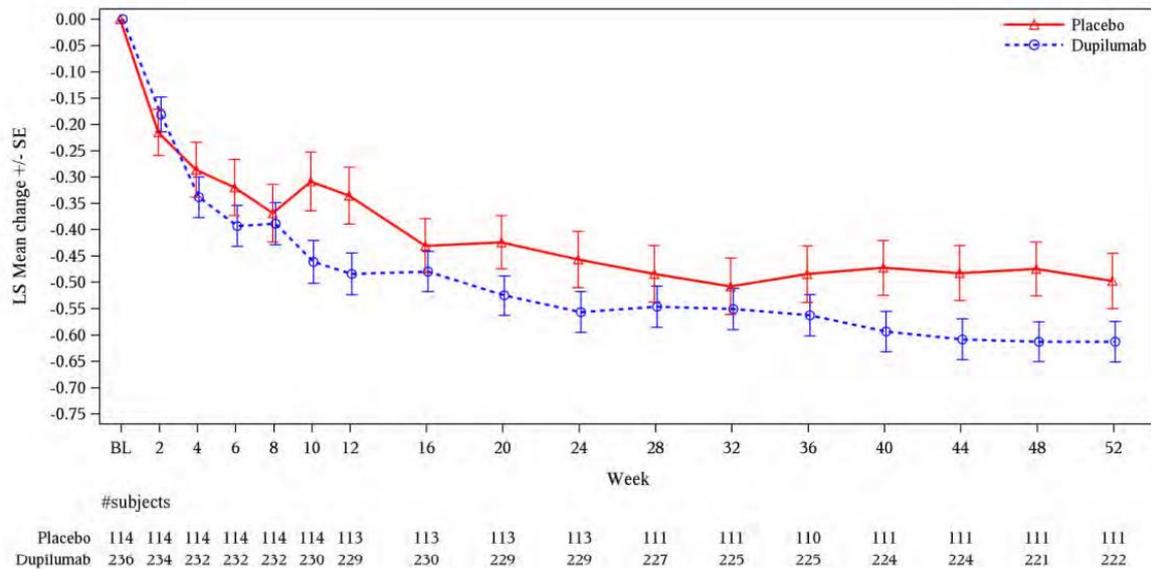


Abbildung 4-5: Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 52

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5.2 Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236		Placebo + Hintergrundtherapie N = 114	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten zu Woche 52	236	222	114	111
MW (SD)	0,92 (0,77)	0,34 (0,61)	0,92 (0,72)	0,42 (0,60)
<i>LS Mean Change (SE)^a</i>	-0,59 (0,04)		-0,50 (0,06)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,09 [-0,22, 0,03] 0,146			
Hedges' g [95 %-KI]	-0,171 [-0,401; 0,060]			
<p>a: Berechnet mittels eines MMRM mit Behandlungsarm, Alter, Gewichtskategorie zu Studienbeginn, Region, Ethnizität, Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, ICS-Dosis zu Studienbeginn, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, abendlicher Asthmasymptomscore zu Studienbeginn und der Interaktion zwischen abendlichen Asthmasymptomscore zu Studienbeginn und Visite als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T2I: Typ-2-Infektion.</p>				

Die Auswertung der Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen numerischen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-43). Die Reduktion fällt im Dupilumab-Arm stärker aus, der Behandlungsunterschied erreicht jedoch weder statistische Signifikanz noch klinische Relevanz (das Konfidenzintervall zum Hedges' g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] nicht aus).

Darstellung der Werte im Studienverlauf

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Ähnlich wie für den morgendlichen Asthmasymptomscore (Abschnitt 4.3.1.3.1.5.1) zeigt sich in beiden Behandlungsarmen eine mittlere Reduktion des abendlichen Asthmasymptomscores, wobei Dupilumab numerisch überlegen ist (Abbildung 4-6).

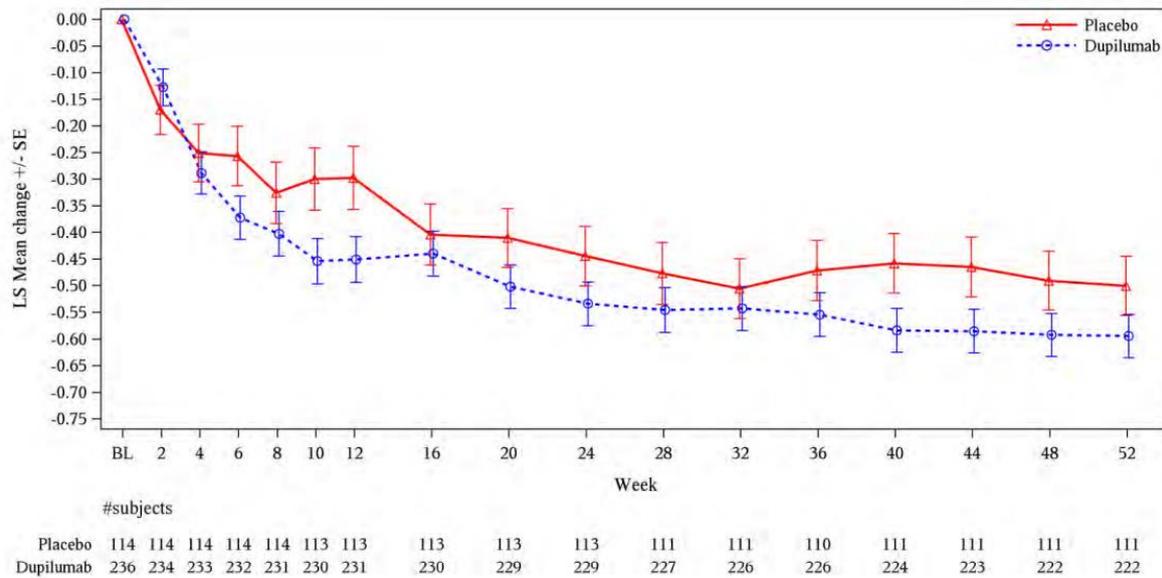


Abbildung 4-6: Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 52

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5.3 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte zum Ausgangswert zu Woche 52

Tabelle 4-44: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte zum Ausgangswert zu Woche 52

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236	Placebo + Hintergrundtherapie N = 114
n (%) ^a	93 (39,4)	42 (36,8)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,40 [-10,74; 13,54]; 0,821	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,07 [0,76; 1,50]; 0,699	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,36 [0,71; 2,59]; 0,355	
<p>a: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>b: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarmes, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosierung zu Studienbeginn und des morgendlichen Asthmasymptomscores zu Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Eine Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte entspricht einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen numerischen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-44). Es besteht jedoch kein 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.

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5.4 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte zum Ausgangswert zu Woche 52

Tabelle 4-45: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte zum Ausgangswert zu Woche 52

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236	Placebo + Hintergrundtherapie N = 114
n (%) ^a	87 (36,9)	39 (34,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	2,83 [-9,25; 14,92]; 0,645	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,14 [0,82; 1,60]; 0,425	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,36 [0,74; 2,51]; 0,325	
<p>a: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>b: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosierung zu Studienbeginn und des abendlichen Asthmasymptomscores zu Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Eine Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte entspricht einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen numerischen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-45). Es besteht jedoch kein 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.

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6 Morbidität: Häufigkeit des nächtlichen Erwachens – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens

Studie	Operationalisierung
VOYAGE	<p>Die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens wurde mittels eines elektronischen Patiententagebuchs erhoben. Die Eltern oder betreuenden Personen erhielten zu Beginn der Studie eine Einweisung in die Anwendung des elektronischen Patiententagebuchs. Im Tagebuch wurde täglich u. a. das nächtliche Erwachen dokumentiert. Dabei zählten nur Ereignisse, bei denen auch die Anwendung von Notfallmedikation (z. B. Salbutamol) notwendig war.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens zum Ausgangswert zu Woche 52 <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p> <p>Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines MMRM.</p>

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens 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
VOYAGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VOYAGE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

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 4-48: Ergebnisse für die Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens zum Ausgangswert zu Woche 52

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236		Placebo + Hintergrundtherapie N = 114	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten	236	222	114	111
MW (SD)	0,39 (0,68)	0,07 (0,26)	0,32 (0,45)	0,11 (0,31)
LS Mean Change (SE) ^a	-0,32 (0,02)		-0,26 (0,03)	
LS Mean Change Difference [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,06 [-0,12; 0,00] 0,044			
Hedges' g [95 %-KI]	-0,237 [-0,469; -0,006]			
<p>a: Berechnet mittels eines MMRM mit Behandlungsarm, Alter, Gewichtskategorie zu Studienbeginn, Region, Ethnizität, Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, ICS-Dosis zu Studienbeginn, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens zu Studienbeginn und der Interaktion zwischen dem nächtlichen Erwachens zu Studienbeginn und Visite als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>				

Die Auswertung der Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-48). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges'g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] jedoch mit ein, so dass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Darstellung der Werte im Studienverlauf

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Wie in Abbildung 4-7 zu sehen, zeigt sich in beiden Armen eine mittlere Reduktion der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens. Im Studienverlauf zeichnet sich die Reduktion der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens im Dupilumab-Arm stärker ab.

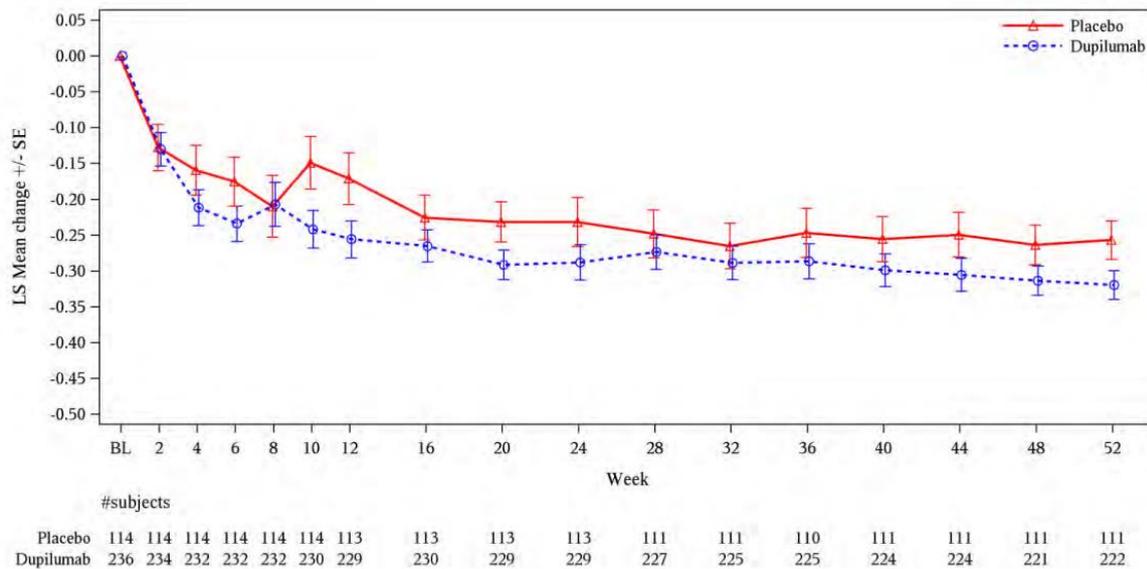


Abbildung 4-7: Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 52

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7 Morbidität: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-Y 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 4-49: Operationalisierung des allgemeinen Gesundheitszustandes (EQ-5D-Y VAS)

Studie	Operationalisierung
VOYAGE	<p>Bei den Angaben im Rahmen des EQ-5D-Y VAS wurden die Patienten gebeten, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 anzugeben, wobei 0 den schlechtest-denkbaren Gesundheitszustand, und 100 den best-denkbaren Gesundheitszustand darstellt. Die Patienten machten diese Angabe selbst. Patienten, die noch nicht lesen konnten, wurden dabei von der betreuenden Person unterstützt. Für die EQ-5D-Y VAS wird eine Responderanalyse durchgeführt, bei der gemäß Methodenpapier des IQWiG eine Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite verwendet wird [14]. Dies entspricht einer Verbesserung auf der Skala um 15 Punkte.</p> <p>Der EQ-5D-Y wurde in der Studie bei allen Kindern erhoben. Laut Handbuch sollte das Instrument jedoch erst ab einem Alter von 8 Jahren eingesetzt werden [19]. Daher gehen in diesem Dossier nur Kinder in die Analyse ein, die zum Zeitpunkt der Randomisierung 8 Jahre alt waren. Eine Auswertung mit allen Patienten findet sich im CSR, Appendix 16.2.6.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 15 Punkten der EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert zu Woche 52 <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines MMRM. • Für die Responderanalysen wurden Patienten mit einem Ausgangswert und mindestens einem Follow-Up-Wert ausgewertet. Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.

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 den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D-Y 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
VOYAGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VOYAGE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten für den EQ-5D-Y VAS lagen im gesamten Studienverlauf auf hohem Niveau (eine tabellarische Darstellung zu den Rücklaufquoten findet sich in Anhang 4G). Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

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.

4.3.1.3.1.7.1 Veränderung des EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert zu Woche 52

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Veränderung des EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert zu Woche 52

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236		Placebo + Hintergrundtherapie N = 114	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten ^a	180	169	84	81
MW (SD)	73,56 (17,45)	87,84 (13,34)	72,92 (17,37)	83,28 (14,55)
LS Mean Change (SE) ^b	14,02 (1,26)		9,29 (1,68)	
LS Mean Change Difference [95 %-KI]; p-Wert ^b	4,73 [1,18; 8,28] 0,009			
Hedges' g [95 %-KI]	0,293 [0,073; 0,513]			
<p>a: Der EQ-5D-Y ist nur für Patienten ≥ 8 Jahre empfohlen. In die Auswertung gehen daher nur Patienten ab diesem Alter ein.</p> <p>b: Berechnet mittels eines MMRM mit Behandlungsarm, Alter, Gewichtskategorie zu Studienbeginn, Region, Ethnizität, Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, ICS-Dosis zu Studienbeginn, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, EQ-5D-Y VAS zu Studienbeginn und der Interaktion zwischen dem Wert auf der EQ-5D-Y VAS zu Studienbeginn und Visite als Kovariate.</p> <p>EQ-5D-Y: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions – Youth</i>; EQ-5D-Y VAS: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions – Youth</i> visuelle Analogskala; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>				

Die Auswertung der Veränderung des EQ-5D-Y VAS ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-51). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall $[-0,2; 0,2]$ jedoch mit ein, so dass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Darstellung der Werte im Studienverlauf

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Die Werte auf der EQ-5D-Y VAS verbessern sich für Kinder im Dupilumab-Arm deutlicher als im Placebo-Arm. Der Effekt zeigt sich zu allen Erhebungszeitpunkten (Abbildung 4-8).

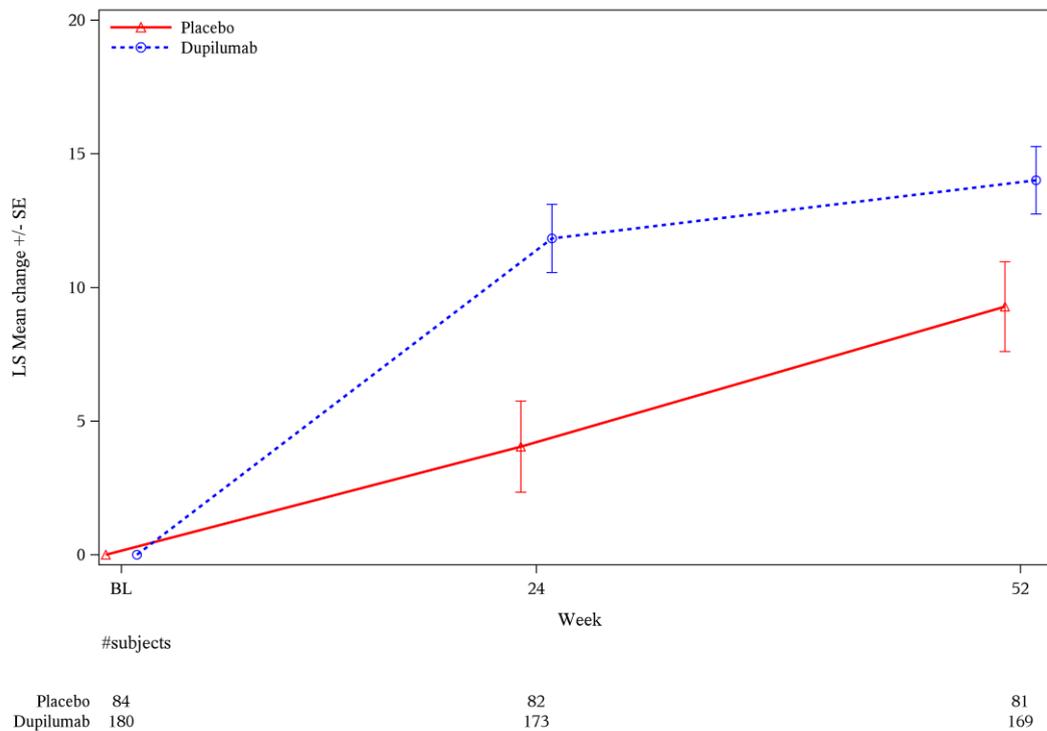


Abbildung 4-8: Veränderung der EQ-5D-Y VAS gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 52

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf

weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7.2 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 15 Punkten auf der EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert zu Woche 52

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 15 Punkten auf der EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert zu Woche 52

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236	Placebo + Hintergrundtherapie N = 114
Ausgewertete Patienten ^a	181	87
n (%) ^b	85 (47,0)	30 (34,5)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^c	10,92 [-2,76; 24,59]; 0,117	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,38 [0,96; 1,98]; 0,085	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	2,23 [1,09; 4,57]; 0,029	
<p>a: Der EQ-5D-Y ist nur für Patienten ≥ 8 Jahre empfohlen. In die Auswertung gehen daher nur Patienten ab diesem Alter ein.</p> <p>b: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>c: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosierung zu Studienbeginn und des EQ-5DY-VAS zu Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>EQ-5D-Y: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions – Youth</i>; EQ-5D-Y VAS: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions – Youth</i>: visuelle Analogskala; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Eine Verbesserung des EQ-5D-Y VAS um ≥ 15 Punkte entspricht einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 15 Punkten auf der EQ-5D-Y VAS ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4 52). Zu diesem Zeitpunkt besteht jedoch nur für das Odds Ratio ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Für die Risikodifferenz und das Risk-Ratio besteht kein statistisch signifikanter Unterschied.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PAQLQ(S)-IA) – RCT

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PAQLQ(S)-IA)

Studie	Operationalisierung
VOYAGE	<p>Der PAQLQ(S) umfasst 23 Fragen aus den drei Domänen „Aktivitätseinschränkungen“, „Symptome“ und „emotionales Wohlbefinden“. Jede Frage kann auf einer Skala von 1–7 beantwortet werden, wobei 1 für „starke Beeinträchtigung oder Belastung“ und die 7 für „gar keine Belastung/Beeinträchtigung“ steht. Der Gesamtscore errechnet sich als Durchschnitt aus allen Antworten.</p> <p>In der Studie VOYAGE wurde die Interview-Variante des PAQLQ(S) (PAQLQ(S)-IA) eingesetzt. Da der PAQLQ(S)-IA ab einem Alter von 7 Jahren validiert ist, wurde er nur bei Patienten erhoben, die bei Randomisierung ≥ 7 Jahre alt waren. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu den Studienvisiten durch geschultes Personal. Die Eltern oder betreuenden Personen sollten dabei nicht anwesend sein.</p> <p>Eine Veränderung von $\geq 0,5$ wird als minimale klinisch relevante Änderung betrachtet [20]. Zusätzlich wird in diesem Dossier eine Responderanalyse dargestellt, bei der entsprechend dem Methodenpapier des IQWiG eine Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite verwendet wird [14]. Dies entspricht einer Verbesserung auf der Skala um 0,9 Punkte.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ Punkte im PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkte im PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52 <p><i>Umgang mit fehlenden Werten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der Veränderung zum Ausgangswert erfolgte mittels eines MMRM. • Für die Responderanalysen wurden Patienten mit einem Ausgangswert und mindestens einem Follow-Up-Wert ausgewertet. Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.

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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (PAQLQ(S)-IA) 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
VOYAGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VOYAGE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Da für den PAQLQ(S) die Interview-Variante angewandt wurde, die eine Befragung durch geschultes Personal bei den Studienvisiten umfasst, liegt die Rücklaufquote für alle Zeitpunkte auf hohem Niveau (eine tabellarische Darstellung zu den Rücklaufquoten findet sich in Anhang 4G). Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

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 PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Veränderung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236		Placebo + Hintergrundtherapie N = 114	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten ^a	203	184	104	101
MW (SD)	4,95 (1,08)	6,54 (0,66)	4,92 (1,13)	6,18 (0,94)
LS Mean Change (SE) ^b	1,53 (0,06)		1,19 (0,08)	
LS Mean Change Difference [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,34 [0,16; 0,52] < 0,001			
Hedges' g [95 %-KI]	0,471 [0,225; 0,716]			
<p>a: Der PAQLQ(S)-IA wurde nur für Patienten ≥ 7 Jahre validiert. In die Auswertung gehen daher nur Patienten ab diesem Alter ein.</p> <p>b: Berechnet mittels eines MMRM mit Behandlungsarm, Alter, Gewichtskategorie zu Studienbeginn, Region, Ethnizität, Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, ICS-Dosis zu Studienbeginn, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, dem PAQLQ(S)-IA zu Studienbeginn und der Interaktion zwischen dem PAQLQ(S)-IA zu Studienbeginn und Visite als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; PAQLQ(S)-IA: <i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized</i> (Interview-Variante); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>				

Die Auswertung der Veränderung des PAQLQ(S)-IA ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-55). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges'g schließt das Intervall $[-0,2; 0,2]$ nicht mit ein, so dass ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied besteht.

Darstellung der Werte im Studienverlauf

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4G. Die grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf zeigt einen Anstieg des PAQLQ(S)-IA in beiden Studienarmen, der jedoch im Dupilumab-Arm deutlicher ausfällt. Während die Werte im Placebo-Arm rasch abflachen, bleibt ein positiver Trend im Dupilumab-Arm erhalten, der Effekt ist über die gesamte Studiendauer hinweg stabil (Abbildung 4-9).

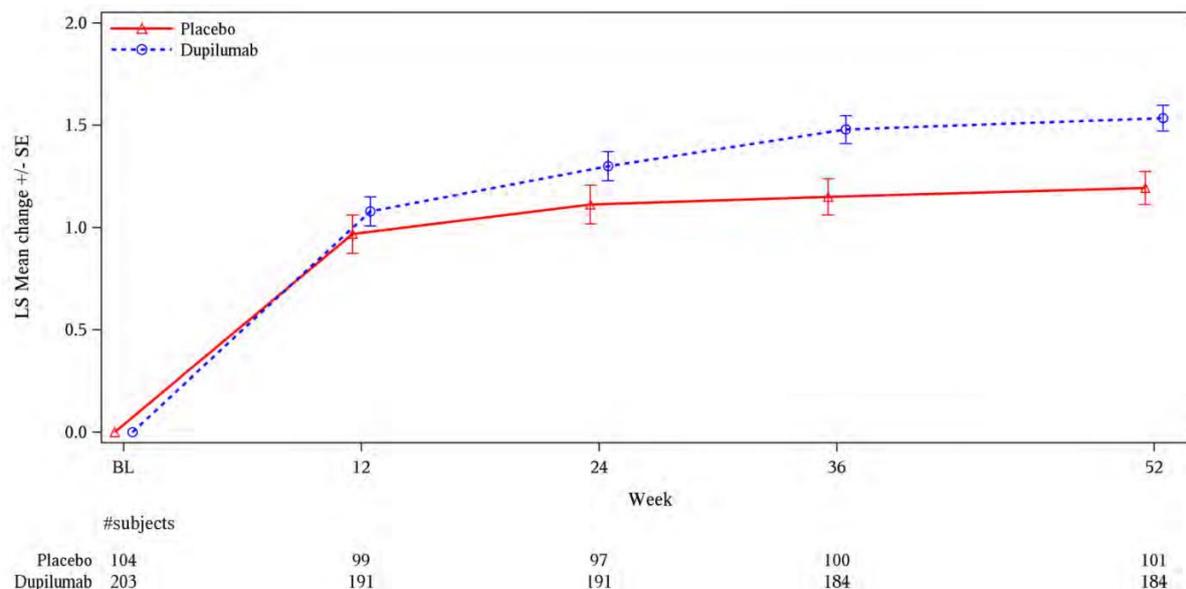


Abbildung 4-9: Veränderung des PAQLQ(S)-IA gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf bis Woche 52

4.3.1.3.1.8.2 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ Punkten im PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52

Tabelle 4-56: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung $\geq 0,5$ Punkten im PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236	Placebo + Hintergrundtherapie N = 114
Ausgewertete Patienten ^a	211	107
n (%) ^b	161 (76,3)	73 (68,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^c	11,73 [2,11; 21,35]; 0,017	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,18 [1,02; 1,36]; 0,026	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,89 [1,02; 3,53]; 0,044	
<p>a: Der PAQLQ(S)-IA wurde nur für Patienten ≥ 7 Jahre validiert. In die Auswertung gehen daher nur Patienten ab diesem Alter ein.</p> <p>b: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>c: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosierung zu Studienbeginn und des PAQLQ(S)-IA-Wertes zu Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; PAQLQ(S)-IA: <i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized</i> (Interview-Variante); T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ Punkten im PAQLQ(S)-IA ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4 56). 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.

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.8.3 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkten im PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52

Tabelle 4-57: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkten im PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 236	Placebo + Hintergrundtherapie N = 114
Ausgewertete Patienten ^a	211	107
n (%) ^b	132 (62,6)	56 (52,3)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^c	13,92 [2,68; 25,16]; 0,015	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,25 [1,01; 1,54]; 0,036	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	2,07 [1,10; 3,88]; 0,023	
<p>a: Der PAQLQ(S)-IA wurde nur für Patienten ≥ 7 Jahre validiert. In die Auswertung gehen daher nur Patienten ab diesem Alter ein.</p> <p>b: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>c: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosierung zu Studienbeginn und des PAQLQ(S)-IA-Wertes zu Studienbeginn.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; PAQLQ(S)-IA: <i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized</i> (Interview-Variante); T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Eine Verbesserung des PAQLQ(S)-IA um $\geq 0,9$ Punkte entspricht einer Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite. Die Auswertung des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkten im PAQLQ(S)-IA ergibt nach 52-wöchiger Behandlungszeit einen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-57). 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.

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der

deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.9 Unerwünschte 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 4-58: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
VOYAGE	<p>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.</p> <p>In der Studie VOYAGE wurden alle unerwünschten Ereignisse von Visite 1 bis zum Studienende erfasst. Schwerwiegende UE (SUE) und UE, die über das Studienende hinaus anhielten, wurden auch nach Studienende noch beobachtet.</p> <p>Als SUE wurden Ereignisse definiert, die</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tode führten, • lebensbedrohlich waren, • zur Hospitalisierung führten oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, • mit einer relevanten Behinderung oder Beeinträchtigung endeten, • einen Geburtsdefekt oder eine genetische Anomalie darstellten oder • ein medizinisch wichtiges Ereignis darstellten (einschließlich notwendiger Interventionen, um eines der vorher definierten Ereignisse zu verhindern). <p>Im Studienprotokoll sind außerdem unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI), sowie andere prädefinierte Ereignisse von besonderem Interesse definiert, die ebenfalls berücksichtigt werden. Zur Klassifikation von UE wurde das <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) in der Version 23 herangezogen.</p> <p>Schwere Asthmaexazerbationen stellten einen Wirksamkeitsendpunkt dar und wurden nur dann als UE berichtet, wenn es sich um ein schwerwiegendes Ereignis nach obiger Definition handelte. Diese werden als erkrankungsbezogene Ereignisse in einer Sensitivitätsanalyse der UE und SUE ausgeschlossen.</p> <p><i>Darstellung im Dossier</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten der UE, SUE, Abbrüche aufgrund von UE

- Sensitivitätsanalyse der Gesamtraten der UE und SUE unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
- Gründe für Therapieabbrüche auf Ebene der Systemorganklasse (SOC)/des *Preferred Term* (PT) (deskriptiv)
- UE und SUE nach SOC und PT, sofern die in der Dossievorlage beschriebenen Kriterien erfüllt sind
- UESI

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 4-59: 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
VOYAGE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie VOYAGE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Es ist daher nicht von einem erhöhten Verzerrungspotential auszugehen.

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 Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (Todesfälle, UE, schwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche)

Tabelle 4-60: Unerwünschte Ereignisse (Todesfälle, UE, schwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche)

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 234	Placebo + Hintergrundtherapie N = 113
Todesfälle		
n (%)	In der Studie VOYAGE traten keine Todesfälle auf.	
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a		
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b		
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c		
UE		
n (%)	194 (82,9)	89 (78,8)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	4,14 [-4,84; 13,13]; 0,365	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,05 [0,94; 1,18]; 0,370	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,31 [0,74; 2,30]; 0,352	
Schwere UE		
n (%)	8 (3,4)	6 (5,3)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-1,89 [-6,65; 2,87]; 0,435	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,64 [0,23; 1,81]; 0,404	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,63 [0,21; 1,86]; 0,405	
Schwerwiegende UE		
n (%)	13 (5,6)	6 (5,3)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,25 [-4,84; 5,33]; 0,924	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,05 [0,41; 2,68]; 0,925	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,05 [0,39; 2,84]; 0,925	
Therapieabbrüche		
n (%)	5 (2,1)	2 (1,8)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,37 [-2,70; 3,43]; 0,814	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,21 [0,24; 6,13]; 0,820	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,21 [0,23; 6,34]; 0,820	
a: Die Risikodifferenz und der zugehörige p-Wert wurden mit Hilfe der SAS-Prozedur GLIMMIX ermittelt (Modell: criterion = treatment).		

b: Das Relative Risiko und der zugehörige p-Wert wurde mit der SAS-Prozedur FREQ ermittelt.

c: Das Odds Ratio und der zugehörige p-Wert wurden mit Hilfe der Wald-Methode und der SAS-Prozedur LOGISTIC ermittelt.

ITT: *Intention-to-treat*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der T2I-Sicherheitspopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; T2I: Typ-2-Inflammation.

Die Raten für die UE, die schweren UE, die schwerwiegenden UE sowie die Therapieabbrüche liegen für Dupilumab und Placebo in einer vergleichbaren Größenordnung. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-60).

Sensitivitätsanalysen

Die Analysen der UE, schweren UE und schwerwiegenden UE wurden zusätzlich unter Nichtberücksichtigung des PT Asthma durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-61 dargestellt.

Tabelle 4-61: Unerwünschte Ereignisse (UE, schwere UE, schwerwiegende UE) – Sensitivitätsanalyse

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 234	Placebo + Hintergrundtherapie N = 113
UE		
n (%)	194 (82,9)	89 (78,8)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	4,14 [-4,84; 13,13]; 0,365	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,05 [0,94; 1,18]; 0,370	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,31 [0,74; 2,30]; 0,352	
Schwere UE		
n (%)	8 (3,4)	6 (5,3)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-1,89 [-6,65; 2,87]; 0,435	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,64 [0,23; 1,81]; 0,404	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,63 [0,21; 1,86]; 0,405	
Schwerwiegende UE		
n (%)	9 (3,8)	6 (5,3)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-1,46 [-6,29; 3,37]; 0,552	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,72 [0,26; 1,99]; 0,531	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,71 [0,25; 2,05]; 0,531	
a: Die Risikodifferenz und der zugehörige p-Wert wurden mit Hilfe der SAS-Prozedur GLIMMIX ermittelt (Modell: criterion = treatment).		
b: Das Relative Risiko und der zugehörige p-Wert wurde mit der SAS-Prozedur FREQ ermittelt.		
c: Das Odds Ratio und der zugehörige p-Wert wurden mit Hilfe der Wald-Methode und der SAS-Prozedur LOGISTIC ermittelt.		

ITT: *Intention-to-treat*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der T2I-Sicherheitspopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; T2I: Typ-2-Inflammation.

Die Sensitivitätsanalyse für die UE ist konsistent mit der Hauptanalyse. Bei den schwerwiegenden UE ergibt sich eine geringere Inzidenz im Dupilumab-Arm, nachdem UE mit dem PT *Asthma* ausgeschlossen wurden. Allerdings erreicht der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auch hier keine statistische Signifikanz (Tabelle 4-61).

Therapieabbrüche nach Abbruchgrund

Tabelle 4-62: Therapieabbrüche nach Abbruchgrund

	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 234	Placebo + Hintergrundtherapie N = 113
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
n (%)	2 (0,9)	1 (0,7)
<i>Eosinophilie</i>		
n (%)	1 (0,4)	0
<i>Neutropenie</i>		
n (%)	1 (0,4)	1 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
n (%)	2 (0,9)	0
<i>Erythem an der Injektionsstelle</i>		
n (%)	2 (0,9)	0
<i>Jucken an der Injektionsstelle</i>		
n (%)	1 (0,4)	0
<i>Ödem an der Injektionsstelle</i>		
n (%)	2 (0,9)	0
<i>Verfärbung an der Injektionsstelle</i>		
n (%)	1 (0,4)	0
<i>Schmerzen an der Injektionsstelle</i>		
n (%)	1 (0,4)	0
<i>Urtikaria an der Injektionsstelle</i>		
n (%)	1 (0,4)	0
<i>Entzündung an der Injektionsstelle</i>		
n (%)	1 (0,4)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
n (%)	0	1 (0,9)
<i>Akute Sinusitis</i>		

n (%)	0	1 (0,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
n (%)	1 (0,4)	0
<i>Erythema multiforme</i>		
n (%)	1 (0,4)	0
Angabe von mehr als einem Abbruchgrund pro Patient möglich. UE: Unerwünschtes Ereignis; N: Anzahl Patienten in der T2I-Sicherheitspopulation; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; T2I: Typ-2-Inflammation.		

Insgesamt brachen 5 Kinder im Dupilumab-Arm und 2 Kinder im Placebo-Arm die Studie ab. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-60). Die Abbruchgründe sind in Tabelle 4-62 dargestellt.

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.9.2 UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten)

Tabelle 4-63: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

SOC bzw. PT	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 234	Placebo + Hintergrundtherapie N = 113
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
n (%)	20 (8,5)	4 (3,5)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,01 [0,05; 9,97]; 0,048	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	2,41 [0,85; 6,90]; 0,100	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	2,55 [0,85; 7,63]; 0,095	
<i>Eosinophilie</i>		
n (%)	16 (6,8)	1 (0,9)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,95 [2,27; 9,63]; 0,002	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	7,73 [1,04; 57,54]; 0,046	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	8,21 [1,08; 62,70]; 0,042	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
n (%)	35 (15,0)	11 (9,7)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,22 [-1,93; 12,37]; 0,152	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,54 [0,81; 2,91]; 0,188	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,63 [0,80; 3,34]; 0,182	
<i>Diarrhoe</i>		
n (%)	10 (4,3)	4 (3,5)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,73 [-3,56; 5,03]; 0,737	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,21 [0,39; 3,77]; 0,746	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,22 [0,37; 3,97]; 0,745	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
n (%)	56 (23,9)	19 (16,8)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	7,12 [-1,71; 15,95]; 0,114	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,42 [0,89; 2,28]; 0,141	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,56 [0,87; 2,77]; 0,133	
<i>Erythem an der Injektionsstelle</i>		
n (%)	30 (12,8)	9 (8,0)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	4,86 [-1,75; 11,46]; 0,149	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,61 [0,79; 3,27]; 0,189	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,70 [0,78; 3,71]; 0,184	

<i>Knötchen an der Injektionsstelle</i>		
n (%)	15 (6,4)	1 (0,9)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	5,53 [1,93; 9,12]; 0,003	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	7,24 [0,97; 54,16]; 0,054	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	7,67 [1,00; 58,76]; 0,050	
<i>Ödem an der Injektionsstelle</i>		
n (%)	23 (9,8)	4 (3,5)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	6,29 [1,16; 11,42]; 0,016	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	2,78 [0,98; 7,84]; 0,054	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	2,97 [1,00; 8,80]; 0,050	
<i>Fieber</i>		
n (%)	12 (5,1)	6 (5,3)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,18 [-5,21; 4,84]; 0,943	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,97 [0,37; 2,51]; 0,943	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,96 [0,35; 2,64]; 0,943	
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>		
n (%)	152 (65,0)	78 (69,0)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-4,07 [-14,60; 6,46]; 0,448	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,94 [0,81; 1,10]; 0,443	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,83 [0,51; 1,35]; 0,453	
<i>Grippe</i>		
n (%)	16 (6,8)	10 (8,8)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-2,01 [-8,19; 4,16]; 0,522	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,77 [0,36; 1,65]; 0,505	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,76 [0,33; 1,72]; 0,506	
<i>Nasopharyngitis</i>		
n (%)	41 (17,5)	23 (20,4)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-2,83 [-11,74; 6,08]; 0,532	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,86 [0,54; 1,36]; 0,522	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,83 [0,47; 1,47]; 0,524	
<i>Pharyngitis</i>		
n (%)	19 (8,1)	13 (11,5)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-3,38 [-10,25; 3,48]; 0,333	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,71 [0,36; 1,38]; 0,307	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,68 [0,32; 1,43]; 0,309	
<i>Tonsillitis</i>		
n (%)	10 (4,3)	3 (2,7)

RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	1,62 [-2,33; 5,57]; 0,421	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,61 [0,45; 5,73]; 0,463	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,64 [0,44; 6,07]; 0,461	
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>		
n (%)	28 (12,0)	15 (13,3)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-1,31 [-8,85; 6,23]; 0,733	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,90 [0,50; 1,62]; 0,728	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,89 [0,45; 1,74]; 0,729	
<i>Virale Infektion der oberen Atemwege</i>		
n (%)	29 (12,4)	9 (8,0)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	4,43 [-2,13; 10,99]; 0,185	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,56 [0,76; 3,18]; 0,224	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,63 [0,75; 3,58]; 0,219	
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>		
n (%)	36 (15,4)	15 (13,3)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	2,11 [-5,70; 9,92]; 0,595	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,16 [0,66; 2,03]; 0,605	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,19 [0,62; 2,27]; 0,603	
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		
n (%)	14 (6,0)	4 (3,5)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	2,44 [-2,14; 7,02]; 0,295	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,69 [0,57; 5,02]; 0,345	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,73 [0,56; 5,39]; 0,342	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		
n (%)	18 (7,7)	9 (8,0)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,27 [-6,34; 5,80]; 0,930	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,97 [0,45; 2,08]; 0,929	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,96 [0,42; 2,22]; 0,929	
<i>Kopfschmerzen</i>		
n (%)	16 (6,8)	8 (7,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,24 [-5,99; 5,51]; 0,934	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,97 [0,43; 2,19]; 0,934	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,96 [0,40; 2,32]; 0,933	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		
n (%)	42 (17,9)	31 (27,4)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-9,48 [-19,10; 0,13]; 0,053	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,65 [0,44; 0,98]; 0,041	

OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,58 [0,34; 0,98]; 0,043	
Bronchitis		
n (%)	14 (6,0)	12 (10,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-4,64 [-11,10; 1,83]; 0,159	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,56 [0,27; 1,18]; 0,127	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,54 [0,24; 1,20]; 0,129	
Husten		
n (%)	11 (4,7)	7 (6,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-1,49 [-6,72; 3,73]; 0,574	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,76 [0,30; 1,91]; 0,557	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,75 [0,28; 1,98]; 0,558	
Allergische Rhinitis		
n (%)	15 (6,4)	13 (11,5)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-5,09 [-11,79; 1,60]; 0,135	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,56 [0,27; 1,13]; 0,105	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,53 [0,24; 1,15]; 0,107	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
n (%)	29 (12,4)	14 (12,4)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,00 [-7,42; 7,43]; 0,999	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,00 [0,55; 1,82]; 0,999	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,00 [0,51; 1,98]; 1,000	
<p>a: Die Risikodifferenz und der zugehörige p-Wert wurden mit Hilfe der SAS-Prozedur GLIMMIX ermittelt (Modell: criterion = treatment).</p> <p>b: Das Relative Risiko und der zugehörige p-Wert wurde mit der SAS-Prozedur FREQ ermittelt.</p> <p>c: Das Odds Ratio und der zugehörige p-Wert wurden mit Hilfe der Wald-Methode und der SAS-Prozedur LOGISTIC ermittelt.</p> <p>ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der T2I-Sicherheitspopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dupilumab ergeben sich für die SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und dem darin enthaltenen PT *Eosinophilie* sowie den PT *Knötchen an der Injektionsstelle* und *Ödem an der Injektionsstelle*. Für das SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* den PT *Knötchen an der Injektionsstelle* und *Ödem an der Injektionsstelle* ist jedoch nur die Risikodifferenz statistisch signifikant unterschiedlich. Weitere Unterschiede zuungunsten von Placebo ergeben sich für die SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*, hier für das Relative Risiko und das Odds Ratio.

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.9.3 Schwere UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 5 % bzw. mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten)

In der Studie trat kein schweres UE bei mindestens 5 % bzw. 10 Patienten auf.

4.3.1.3.1.9.4 Schwerwiegende UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 5 % bzw. mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten)

In der Studie trat kein schwerwiegendes UE bei mindestens 5 % bzw. 10 Patienten auf.

4.3.1.3.1.9.5 UE von speziellem Interesse (UESI)

Tabelle 4-64: UE von speziellem Interesse (UESI)

UESI	Dupilumab + Hintergrundtherapie N = 234	Placebo + Hintergrundtherapie N = 113
Anaphylaktische Reaktion		
n (%)	0	2 (1,8)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-1,77 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,00 [NB; NB]; NB	
OR [95 %-KI]; p-Wert [*]	0,05 [0,00; 0,89]; 0,042	
Schweregrad: Schwer		
n (%)	0	1 (0,9)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,88 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,00 [NB; NB]; NB	
OR [95 %-KI]; p-Wert [*]	0,05 [0,00; 3,04]; 0,150	
Schwerwiegend		
n (%)	0	1 (0,9)

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

RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,88 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,00 [NB; NB]; NB	
OR [95 %-KI]; p-Wert [*]	0,05 [0,00; 3,04]; 0,150	
Überempfindlichkeitsreaktion (medizinisch bestätigt)		
n (%)	4 (1,7)	5 (4,4)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-2,72 [-6,87; 1,44]; 0,199	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,39 [0,11; 1,41]; 0,150	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,38 [0,10; 1,43]; 0,150	
Schweregrad: Schwer		
n (%)	0	1 (0,9%)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,88 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,00 [NB; NB]; NB	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,05 [0,00; 3,04]*; 0,150	
Schwerwiegend		
n (%)	1 (0,4%)	1 (0,9%)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,46 [-2,38; 1,47]; 0,640	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,48 [0,03; 7,65]; 0,606	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,48 [0,03; 7,76]; 0,606	
Schwerwiegende Reaktion an der Injektionsstelle oder schwere Reaktion an der Injektionsstelle, die länger als 24 h andauert		
n (%)	2 (0,9%)	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,85 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	NB [NB; NB]; NB	
OR [95 %-KI]; p-Wert [*]	4,42 [0,23; 85,53]; 0,325	
Schweregrad: schwer		
n (%)	2 (0,9%)	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,85 (NB; NB); < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	NB [NB; NB]; NB	
OR [95 %-KI]; p-Wert [*]	4,42 [0,23; 85,53]; 0,325	
Schwerwiegend		
n (%)	0	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	-	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	-	
Schwere oder schwerwiegende Infektionen		
n (%)	4 (1,7%)	3 (2,7%)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,95 [-4,36; 2,46]; 0,586	

RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,64 [0,15; 2,83]; 0,560	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,64 [0,14; 2,90]; 0,560	
Schweregrad: schwer		
n (%)	2 (0,9%)	1 (0,9%)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,03 [-2,13; 2,07]; 0,977	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,97 [0,09; 10,54]; 0,977	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,97 [0,09; 10,76]; 0,977	
Schwerwiegend		
n (%)	3 (1,3%)	3 (2,7%)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-1,37 [-4,68; 1,93]; 0,415	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,48 [0,10; 2,36]; 0,368	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,48 [0,09; 2,40]; 0,368	
Parasitäre Infektionen		
n (%)	7 (3,0%)	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	2,99 [NB; NB]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	NB [NB; NB]; NB	
OR [95 %-KI]; p-Wert [*]	4,52 [0,92; 22,28]; 0,064	
Schweregrad: schwer		
n (%)	0	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	-	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	-	
Schwerwiegend		
n (%)	0	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	-	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	-	
Lebererkrankungen mit möglichem Bezug zur Einnahme des Arzneimittels		
n (%)	1 (0,4%)	1 (0,9%)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,46 [-2,38; 1,47]; 0,640	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,48 [0,03; 7,65]; 0,606	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,48 [0,03; 7,76]; 0,606	
Schweregrad: schwer		
n (%)	0	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a	-	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	-	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	-	

Schwerwiegend		
n (%)	0	0
RD [95 %-KI]; p-Wert ^a		–
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b		–
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c		–
<p>a: Die Risikodifferenz und der zugehörige p-Wert wurden mit Hilfe der SAS-Prozedur GLIMMIX ermittelt (Modell: criterion = treatment).</p> <p>b: Das Relative Risiko und der zugehörige p-Wert wurde mit der SAS-Prozedur FREQ ermittelt.</p> <p>c: Das Odds Ratio und der zugehörige p-Wert wurden mit Hilfe der Wald-Methode und der SAS-Prozedur LOGISTIC ermittelt.</p> <p>* Peto-Odds-Ratio. Das Peto-Odds-Ratio wurde basierend auf Yusuf et al., 1985 berechnet [35]. Der p-Wert wurde über eine Normal-Approximation bestimmt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-Sicherheitspopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NB: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

In der Studie VOYAGE traten nur wenige Ereignisse in den jeweiligen UESI-Kategorien auf. Für die Kategorie *Anaphylaktische Reaktionen* zeichnet sich bezüglich der Risikodifferenz und des Odds Ratios ein Vorteil für Dupilumab ab, dieser ist aber aufgrund der geringen Zahl von Ereignissen schwer zu bewerten. Für das Relative Risiko ist keine Schätzung möglich. Für *Schwerwiegende Reaktion an der Injektionsstelle oder schwere Reaktion an der Injektionsstelle, die länger als 24 h andauert* besteht ein signifikanter Unterschied für die Risikodifferenz zuungunsten von Dupilumab, dieser betrifft jedoch nicht die anderen Effektschätzer, so dass der Unterschied schwer interpretierbar ist. Auch für die Kategorie *Parasitäre Infektionen* ist nur die Risikodifferenz signifikant unterschiedlich, schwere oder schwerwiegende UE traten in dieser Kategorie nicht auf.

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

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

Die in diesem Dossier dargestellte T2I-ITT-Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Dupilumab in Deutschland. Die eingesetzte Hintergrundtherapie entspricht überwiegend den in Deutschland üblichen Standards. Das zugrunde gelegte Stufenschema ist mit dem in der deutschen Leitlinie definierten vergleichbar [10]. Darüber hinaus gibt es keine Hinweise auf weitere wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -4-65 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Geschlecht	Region	Abstammung	Gewicht	Erkrankungsalter	Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Gesamt-IgE bei Randomisierung	Atopische Erkrankung	FEV1 (% vom Sollwert)	ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)
VOYAGE												
Mortalität	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Morbidität – Schwere Asthmaexazerbationen												
Jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität – Lungenfunktion												
Veränderung des FEV1 (% vom Sollwert)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Geschlecht	Region	Abstammung	Gewicht	Erkrankungsalter	Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Gesamt-IgE bei Randomisierung	Atopische Erkrankung	FEV1 (% vom Sollwert)	ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)
VOYAGE												
Morbidität – Asthmakontrolle												
Veränderung des ACQ-5-IA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA ≤ 0,75) ^a	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,9 im ACQ-5-IA	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität – Asthmasymptomatik												
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Geschlecht	Region	Abstammung	Gewicht	Erkrankungsalter	Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Gesamt-IgE bei Randomisierung	Atopische Erkrankung	FEV1 (% vom Sollwert)	ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)
VOYAGE												
abendlichen Asthma-symptom-scores zum Ausgangswert												
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthma-symptom-scores um $\geq 0,6$ Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthma-symptom-scores um $\geq 0,6$ Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt VOYAGE	Geschlecht	Region	Ab- stammung	Gewicht	Erkran- kungsalter	Anzahl der schweren Exazer- bationen im Jahr vor Studien- einschluss	Gesamt- IgE bei Rando- misierung	Atopische Erkran- kung	FEV1 (% vom Sollwert)	ACQ-7-IA- Wert bei Rando- misierung	ICS-Dosis bei Rando- misierung (Dosierungs- kategorien nach GINA 2015)	ICS-Dosis bei Rando- misierung (Dosierungs- kategorien nach GINA 2020)
Morbidität – Häufigkeit des nächtlichen Erwachens												
Häufigkeit des nächtlichen Erwachens	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Morbidität – Allgemeiner Gesundheitszustand												
Veränderung des EQ-5D-Y VAS zum Ausgangs- wert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Anteil der Patienten mit einer Verbes- serung von ≥ 15 Punkten auf der EQ- 5D-Y VAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
Veränderung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangs- wert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
Anteil der Patienten mit einer Verbes-	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					

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

Endpunkt	Geschlecht	Region	Abstammung	Gewicht	Erkrankungsalter	Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Gesamt-IgE bei Randomisierung	Atopische Erkrankung	FEV1 (% vom Sollwert)	ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)
VOYAGE												
serung des PAQLQ(S)-IA um $\geq 0,5$ Punkte												
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PAQLQ(S)-IA um $\geq 0,9$ Punkte	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse												
UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE	n.d. ^b	○	○	○	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	○	○	○	○
Schwerwiegende UE	n.d. ^b	○	○	○	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	○	○	○	n.d. ^b	○
UE in SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT: Eosinophilie	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Geschlecht	Region	Abstammung	Gewicht	Erkrankungsalter	Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Gesamt-IgE bei Randomisierung	Atopische Erkrankung	FEV1 (% vom Sollwert)	ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)
VOYAGE												
UE in SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PT: Ödem an der Injektionsstelle	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PT: Knötchen an der Injektionsstelle	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AESI (je Kategorie) ^b	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. a: Kein signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation. b: Es traten nicht 10 oder mehr Ereignisse in mind. einer Subgruppe auf. ACQ-5-IA: <i>Asthma Control Questionnaire – 5 Items</i> (Interview-Variante); ACQ-7-IA: <i>Asthma Control Questionnaire – 7 Items</i> (Interview-Variante); EQ-5D-Y VAS: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions – Youth</i>: visuelle Analogskala; FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; GINA: <i>Global Initiative for Asthma</i>; ICS: Inhalative Kortikosteroide; NVL: Nationale Versorgungsleitlinie; PAQLQ(S)-IA: <i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire – Standardized</i> (Interview-Variante); PT: Preferred Term (MedDRA); SOC: Systemorganklasse (MedDRA); UE: unerwünschtes Ereignis.</p>												

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-4-66 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-4-66: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt	Geschlecht	Region	Abstammung	Gewicht	Erkrankungsalter	Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Gesamt-IgE bei Randomisierung ^a	Atopische Erkrankung	FEV1 (% vom Sollwert)	ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)
VOYAGE												
Morbidität – Schwere Asthmaexazerbationen												
Jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen	0,086	0,074	0,110	0,327	0,054	0,181	0,779 bzw. 0,267	0,247	0,168	0,123	0,900	0,621
Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation	0,153	0,056	0,153	0,233	0,290	0,081	0,524 bzw. 0,959	0,423	0,295	0,383	0,751	0,330
Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation	0,096	0,024	0,006	0,188	0,285	0,227	0,553 bzw. 0,957	0,489	0,196	0,171	0,727	0,513

Endpunkt	Geschlecht	Region	Abstammung	Gewicht	Erkrankungsalter	Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Gesamt-IgE bei Randomisierung ^a	Atopische Erkrankung	FEV1 (% vom Sollwert)	ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)
VOYAGE												
Morbidität – Lungenfunktion												
Veränderung des FEV1 (% vom Sollwert)	0,543	0,097	0,182	0,807	0,944	0,633	0,109 bzw. 0,358	0,114	0,119	0,653	0,238	0,119
Morbidität – Asthmakontrolle												
Veränderung des ACQ-5-IA	0,036	0,268	0,058	0,854	0,101	0,162	0,500 bzw. 0,181	0,947	0,489	0,181	0,184	0,080
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA ≤ 0,75) ^a	0,152	0,798	0,894	0,377	0,553	0,473	0,365 bzw. 0,453	< 0,001	0,018	0,180	0,604	0,044
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,9 im ACQ-5-IA	0,633	0,516	0,829	0,194	0,689	0,686	0,551 bzw. 0,567	< 0,001	0,199	0,574	0,911	0,873
Morbidität – Asthmasymptomatik												
Veränderung des morgendlichen Asthma-	0,039	0,554	0,136	0,791	0,600	0,141	0,145 bzw. 0,218	0,847	0,026	0,620	0,831	0,676

Endpunkt VOYAGE	Geschlecht	Region	Abstammung	Gewicht	Erkrankungsalter	Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Gesamt-IgE bei Randomisierung ^a	Atopische Erkrankung	FEV1 (% vom Sollwert)	ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)
symptom-scores zum Ausgangswert												
Veränderung des abendlichen Asthma-symptom-scores zum Ausgangswert	0,016	0,808	0,270	0,819	0,992	0,059	0,148 bzw. 0,208	0,951	0,022	0,702	0,958	0,706
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthma-symptom-scores um $\geq 0,6$ Punkte	0,039	0,005	0,934	0,003	0,217	0,011	0,345 bzw., 0,662	0,156	0,105	0,376	0,017	0,925
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthma-symptom-	0,057	0,212	0,780	0,023	0,249	0,027	0,235 bzw., 0,467	0,380	0,231	0,736	0,205	0,672

Endpunkt	Geschlecht	Region	Abstammung	Gewicht	Erkrankungsalter	Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Gesamt-IgE bei Randomisierung ^a	Atopische Erkrankung	FEV1 (% vom Sollwert)	ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)
VOYAGE												
scores um $\geq 0,6$ Punkte												
Morbidität – Häufigkeit des nächtlichen Erwachens												
Häufigkeit des nächtlichen Erwachens	0,059	0,718	0,798	0,356	0,941	0,221	0,077 bzw. 0,044	0,870	0,108	0,481	0,062	0,628
Morbidität – Allgemeiner Gesundheitszustand												
Veränderung des EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert	0,541	0,668	0,528	0,888	0,803	0,625	0,676 bzw. 0,546	0,622	0,969	0,142	0,664	0,166
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 15 Punkten auf der EQ-5D-Y VAS	0,996	0,176	0,884	0,462	0,809	0,739	0,774 bzw. 0,203	0,475	0,720	0,639	0,600	0,441
Gesundheitsbezogene Lebensqualität												
Veränderung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert	0,235	0,305	0,004	0,360	0,224	0,475	0,577 bzw. 0,188	0,759	0,677	0,046	0,632	0,344

Endpunkt	Geschlecht	Region	Abstammung	Gewicht	Erkrankungsalter	Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Gesamt-IgE bei Randomisierung ^a	Atopische Erkrankung	FEV1 (% vom Sollwert)	ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)
VOYAGE												
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PAQLQ(S)-IA um $\geq 0,5$ Punkte	0,833	0,980	0,948	0,771	0,436	0,926	0,800 bzw. 0,234	< 0,001	0,089	0,574	0,857	0,579
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PAQLQ(S)-IA um $\geq 0,9$ Punkte	0,410	0,831	0,586	0,826	0,375	0,794	0,979 bzw. 0,782	0,567	0,115	0,836	0,864	0,772
Unerwünschte Ereignisse												
UE	0,151	0,559	0,904	0,169	0,456	0,890	0,718 bzw. 0,327	0,571	0,457	0,923	0,099	0,331
Schwere UE	–	0,992	0,928	0,829	–	–	–	–	0,947	0,886	0,385	0,334
Schwerwiegende UE	–	0,123	0,780/	0,637	–	–	– bzw. 0,978	0,974	0,930	0,607	–	0,722

Endpunkt	Geschlecht	Region	Abstammung	Gewicht	Erkrankungsalter	Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Gesamt-IgE bei Randomisierung ^a	Atopische Erkrankung	FEV1 (% vom Sollwert)	ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)
VOYAGE												
UE in SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,266	0,915	0,490	0,455	0,682	0,828	0,796 bzw. 0,999	0,976	0,314	0,226	0,979	0,979
PT: Eosinophilie	0,973	1,000	1,000	0,973	0,999	0,999	0,978 bzw. 0,998	0,978	0,978	0,978	0,981	0,982
UE in SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ^b	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
PT: Ödem an der Injektionsstelle	0,480	0,764	1,000	0,972	0,919	0,938	0,559 bzw. 0,778	0,999	0,754	0,973	0,134	0,980
PT: Knötchen an der Injektionsstelle	0,975	1,000	1,000	0,973	0,999	0,999	0,975 bzw. 0,982	0,998	0,979	0,979	0,975	0,980
AESI (je Kategorie)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

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

Endpunkt	Geschlecht	Region	Abstammung	Gewicht	Erkrankungsalter	Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss	Gesamt-IgE bei Randomisierung ^a	Atopische Erkrankung	FEV1 (% vom Sollwert)	ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)	ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)
VOYAGE												

Bei binären Endpunkten wurde zur Bewertung der Heterogenität der Heterogenitäts-p-Wert des Relativen Risikos herangezogen.

a: Sowohl für die Trennwerte $< \text{Median}$ und $\geq \text{Median}$ als auch $< 100 \text{ IE/ml}$ und $\geq 100 \text{ IE/ml}$.

b: Kein signifikanter Unterschied in der Gesamtpopulation, daher keine Subgruppenanalyse für das SOC durchgeführt.

ACQ-5-IA: *Asthma Control Questionnaire – 5 Items* (Interview-Variante); ACQ-7-IA: *Asthma Control Questionnaire – 7 Items* (Interview-Variante); EQ-5D-Y VAS : *European Quality of Life Group Five Dimensions – Youth*: visuelle Analogskala; FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: Inhalative Kortikosteroide; NVL: Nationale Versorgungsleitlinie; PAQLQ(S)-IA: *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized* (Interview-Variante); PT: *Preferred Term* (nach MedDRA); SOC: Systemorganklasse (system organ class, nach MedDRA); UE: unerwünschtes Ereignis.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenmerkmal Geschlecht

Veränderung des ACQ-5-IA zum Ausgangswert

Tabelle 4-67: Veränderung des ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal *Geschlecht*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie		Placebo + Hintergrundtherapie	
Weiblich	N = 84		N = 36	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten	84	79	36	34
MW (SD)	2,13 (0,73)	0,50 (0,81)	2,10 (0,73)	0,56 (0,82)
<i>LS Mean Change (SE)^a</i>	-1,56 (0,09)		-1,41 (0,13)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,15 [-0,45; 0,15]; 0,328			
Hedges' g [95 %-KI]	-0,200 [-0,604; 0,204]			
	N = 152		N = 78	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten	152	143	78	76
MW (SD)	2,20 (0,82)	0,34 (0,52)	2,17 (0,89)	0,94 (0,98)
<i>LS Mean Change (SE)^a</i>	-1,76 (0,06)		-1,24 (0,08)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,52 [-0,70; -0,33]; < 0,001			
Hedges' g [95 %-KI]	-0,794 [-1,080; -0,508]			
<p>a: Berechnet mittels eines MMRM mit dem Behandlungsarm, dem Alter, Gewichtskategorie zu Studienbeginn, Region, Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, ICS-Dosis zu Studienbeginn, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, ACQ-5-IA zu Studienbeginn und der Interaktion zwischen ACQ-5-IA-Ausgangswert und Visite als Kovariate.</p> <p>ACQ-5-IA: <i>Asthma Control Questionnaire – 5 Items</i> (Interview-Variante); FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>				

Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52

Tabelle 4-68: Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal *Geschlecht*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie		Placebo + Hintergrundtherapie	
Weiblich	N = 84		N = 36	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten	84	79	36	35
MW (SD)	0,90 (0,79)	0,32 (0,59)	0,84 (0,70)	0,20 (0,39)
<i>LS Mean Change (SE)^a</i>	-0,58 (0,07)		-0,66 (0,09)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,08 [-0,13; 0,30]; 0,460			
Hedges' g [95 %-KI]	0,150 [-0,250; 0,550]			
Männlich	N = 152		N = 78	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten	152	143	78	76
MW (SD)	0,89 (0,78)	0,29 (0,52)	0,93 (0,73)	0,49 (0,63)
<i>LS Mean Change (SE)^a</i>	-0,62 (0,05)		-0,43 (0,06)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,19 [-0,33; -0,05]; 0,008			
Hedges' g [95 %-KI]	-0,388 [-0,673; -0,104]			
<p>a: Berechnet mittels eines MMRM mit Behandlungsarm, Alter, Gewichtskategorie zu Studienbeginn, Region, Ethnizität, Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, ICS-Dosis zu Studienbeginn, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, morgendlicher Asthmasymptomscore zu Studienbeginn und der Interaktion zwischen morgendlichen Asthmasymptomscore zu Studienbeginn und Visite als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>				

Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52Tabelle 4-69: Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal *Geschlecht*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie		Placebo + Hintergrundtherapie	
Weiblich	N = 84		N = 36	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten	84	79	36	35
MW (SD)	0,89 (0,78)	0,37 (0,66)	0,95 (0,74)	0,22 (0,45)
<i>LS Mean Change (SE)^a</i>	-0,54 (0,07)		-0,67 (0,10)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,14 [-0,09; 0,37]; 0,243			
Hedges' g [95 %-KI]	0,236 [-0,163; 0,636]			
Männlich	N = 152		N = 78	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten	152	143	78	76
MW (SD)	0,94 (0,76)	0,33 (0,59)	0,91 (0,71)	0,51 (0,64)
<i>LS Mean Change (SE)^a</i>	-0,63 (0,05)		-0,43 (0,06)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,20 [-0,34; -0,05]; 0,008			
Hedges' g [95 %-KI]	-0,384 [-0,668; -0,100]			
<p>a: Berechnet mittels eines MMRM mit Behandlungsarm, Alter, Gewichtskategorie zu Studienbeginn, Region, Ethnizität, Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, ICS-Dosis zu Studienbeginn, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, abendlicher Asthmasymptomscore zu Studienbeginn und der Interaktion zwischen abendlichen Asthmasymptomscore zu Studienbeginn und Visite als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>				

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte

Tabelle 4-70: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte – Subgruppenmerkmal *Geschlecht*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie	Placebo + Hintergrundtherapie
Weiblich	N = 84	N = 36
n (%) ^a	36 (42,9)	15 (41,7)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	-5,89 [-30,87; 19,08]; 0,641	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,70 [0,38; 1,30]; 0,258	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,14 [0,36; 3,67]; 0,821	
Männlich	N = 152	N = 78
n (%) ^a	57 (37,5)	27 (34,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	4,83 [-11,66; 21,33]; 0,564	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,07 [0,69; 1,68]; 0,755	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,53 [0,68; 3,44]; 0,304	
<p>a: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>b: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarmes, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosierung zu Studienbeginn und des morgendlichen Asthmasymptomscores zu Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, T2I: Typ-2-Infammation.</p>		

Für das Subgruppenmerkmal *Geschlecht* zeigt sich für das Relative Risiko ein Heterogenitäts-p-Wert von $< 0,05$ für die Veränderung des ACQ-5-IA zum Ausgangswert, die Veränderung des morgendlichen und abendlichen Asthmasymptomscores sowie dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte. Für den ACQ-5-IA sind die Effekte für beide Geschlechter gleichgerichtet, erreichen aber nur für Jungen statistische Signifikanz und klinische Relevanz (Tabelle 4-67). Dies ist vermutlich auf die geringere Patientenzahl in der Subgruppe der weiblichen Patienten zurückzuführen. Bei der Veränderung des morgendlichen und abendlichen Asthmasymptomscores zeichnet sich ab, dass Jungen stärker von der Behandlung mit Dupilumab profitieren als Mädchen; auch hier wird für die Jungen statistische Signifikanz erreicht (Tabelle 4-68 und Tabelle 4-69). Bei dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte liegt der prozentuale Anteil an Respondern bei den Mädchen in beiden Behandlungsarmen über dem Anteil der Responder bei den Jungen. Es zeigt sich aber in keiner der Subgruppen statistische Signifikanz. Da sich die Ergebnisse nicht in anderen Endpunkten widerspiegeln, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal *Geschlecht* ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenmerkmal Region**Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation**Tabelle 4-71: Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation– Subgruppenmerkmal *Region*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie	Placebo + Hintergrundtherapie
Lateinamerika	N = 106	N = 51
n (%)	29 (27,4)	21 (41,2)
Zensierte Patienten: n (%) ^a	77 (72,6)	30 (58,8)
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] ^b	NB [NB; NB]	366 [248,00; NB]
HR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,536 [0,288; 0,995]; 0,048	
Osteuropa	N = 78	N = 43
n (%)	12 (15,4)	9 (20,9)
Zensierte Patienten: n (%) ^a	66 (84,6)	34 (79,1)
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] ^b	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,727 [0,305; 1,734]; 0,437	
Westliche Länder	N = 52	N = 20
n (%)	13 (25,0)	16 (80,0)
Zensierte Patienten: n (%) ^a	39 (75,0)	4 (20,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] ^b	NB [NB; NB]	165,5 [77,0; 241,0]
HR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,141 [0,059; 0,337]; < 0,001	
<p>a: Studienabbrecher wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zensiert. Darüber hinaus wurden Patienten ohne schwere Asthmaexazerbation bis 52 Woche bzw. bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt zu Woche 52 oder zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert, je nachdem was früher eintrat.</p> <p>b: Ermittelt mit Hilfe der Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>c: Ermittelt mit Hilfe einer Cox-Regression mit dem Behandlungsarm, dem Alter, der Gewichtskategorie, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosis zu Studienbeginn und der Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; HR: Hazard Ratio; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NB: nicht bestimmbar, T2I: Typ-2-Infammation.</p>		

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte

Tabelle 4-72: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte – Subgruppenmerkmal *Region*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie	Placebo + Hintergrundtherapie
Lateinamerika	N = 106	N = 51
n (%) ^a	44 (41,5)	20 (39,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	-6,88 [-24,92; 11,16]; 0,452	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,83 [0,55; 1,27]; 0,389	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,86 [0,34; 2,17]; 0,752	
Osteuropa	N = 78	N = 43
n (%) ^a	32 (41,0)	15 (34,9)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	9,32 [-15,79; 34,42]; 0,464	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,11 [0,57; 2,14]; 0,758	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	2,11 [0,60; 7,36]; 0,239	
Westliche Länder	N = 52	N = 20
n (%) ^a	17 (32,7)	7 (35,0)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	12,00 [-33,72; 57,71]; 0,602	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,77 [0,38; 8,29]; 0,462	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	4,94 [0,47; 51,96]; 0,180	
<p>a: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>b: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarmes, des Alters, der Gewichtskategorie, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosierung zu Studienbeginn und des morgendlichen Asthmasymptomscores zu Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Für das Subgruppenmerkmal *Region* liegt bzgl. des Relativen Risikos ein Heterogenitäts-p-Wert $< 0,05$ für die Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation und für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte vor. Bezüglich der Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation weist der Endpunkt die gleiche Effektrichtung wie die Gesamtpopulation auf. Die Ergebnisse sind für Lateinamerika und westliche Länder signifikant und mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation konsistent (Tabelle 4-71). Da für den deutschen Versorgungskontext die westlichen Länder relevant sind und die Ergebnisse für diese Region den Ergebnissen für die Gesamtpopulation entsprechen, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Für den Anteil der Patienten,

die eine Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte erreichen, wird in keiner der Subgruppen statistische Signifikanz erreicht. Allerdings zeigt sich für die westlichen Länder numerisch ein den anderen Regionen entgegengesetzter Effekt (Tabelle 4-72). Da auch für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Effekt für diesen Endpunkt erreicht wird, wird auch hier nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenmerkmal Abstammung

Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation–
Subgruppenmerkmal *Abstammung*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie	Placebo + Hintergrundtherapie
Kaukasisch/Weiß	N = 208	N = 102
n (%)	47 (22,6)	35 (34,3)
Zensierte Patienten: n (%) ^a	161 (77,4)	67 (65,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %- KI] ^b	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]
HR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,581 [0,369; 0,915]; 0,019	
Schwarz/afrikanischer Abstammung	N = 9	N = 5
n (%)	2 (22,2)	4 (80,0)
Zensierte Patienten: n (%) ^a	7 (77,8)	1 (20,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %- KI] ^b	NB [13,00; NB]	130 [0,00; NB]
HR [95 %-KI]; p-Wert ^c	2×10^{-13} [0,0; 1]; 1,000	
Andere	N = 19	N = 7
n (%)	5 (26,3)	7 (100,0)
Zensierte Patienten: n (%) ^a	14 (73,7)	0 (0,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %- KI] ^b	77 [8,00; 200,00]	NB [187,00; NB]
HR [95 %-KI]; p-Wert ^c	0,039 [0,005; 0,28]; 0,006	
<p>a: Studienabbrecher wurden zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zensiert. Darüber hinaus wurden Patienten ohne schwere Asthmaexazerbation bis Woche 52 bzw. bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt zu Woche 52 oder zum letzten Beobachtungszeitpunkt zensiert, je nachdem was früher eintrat.</p> <p>b: Ermittelt mit Hilfe der Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>c: Ermittelt mit Hilfe einer Cox-Regression mit dem Behandlungsarm, dem Alter, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosis zu Studienbeginn und der Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn als Kovariate.</p>		

FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; HR: Hazard Ratio; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: *Intention-to-treat*; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NB: nicht bestimmbar, T2I: Typ-2-Infektion.

Veränderung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52

Tabelle 4-74: Veränderung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal *Abstammung*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie		Placebo + Hintergrundtherapie	
Kaukasisch/Weiß	N = 183		N = 95	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten ^a	175	170	93	94
MW (SD)	4,97 (0,97)	6,56 (0,64)	4,90 (1,14)	6,29 (0,83)
<i>LS Mean Change</i> (SE) ^b	1,58 (0,07)		1,33 (0,08)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,24 [0,07; 0,42]; 0,006			
Hedges' g [95 %-KI]	0,364 [0,105; 0,623]			
Schwarz/afrikanischer Abstammung	N = 9		N = 5	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten ^a	9	7	4	2
MW (SD)	4,44 (1,70)	6,16 (0,84)	5,36 (1,22)	5,04 (0,86)
<i>LS Mean Change</i> (SE) ^b	0,81 (0,72)		-0,75 (1,18)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,56 [-0,57; 3,69]; 0,134			
Hedges' g [95 %-KI]	0,769 [-0,282; 1,819]			
Andere	N = 19		N = 7	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten ^a	19	14	7	7
MW (SD)	5,07 (1,58)	6,44 (0,73)	4,94 (1,09)	5,06 (1,45)
<i>LS Mean Change</i> (SE) ^b	1,72 (0,37)		0,54 (0,50)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,18 [-0,13; 2,49]; 0,072			
Hedges' g [95 %-KI]	0,942 [-0,103; 1,987]			
a: Der PAQLQ(S)-IA wurde nur für Patienten ≥ 7 Jahre validiert. In die Auswertung gehen daher nur Patienten ab diesem Alter ein.				

b: Berechnet mittels eines MMRM mit Behandlungsarm, Alter, Gewichtskategorie zu Studienbeginn, Region, Ethnizität, Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, ICS-Dosis zu Studienbeginn, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, dem PAQLQ(S)-IA zu Studienbeginn und der Interaktion zwischen dem PAQLQ(S)-IA zu Studienbeginn und Visite als Kovariate.

FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: *Intention-to-treat*; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; PAQLQ(S)-IA: *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized* (Interview-Variante); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler, T2I: Typ-2-Inflammation.

Für das Subgruppenmerkmal *Abstammung* liegt bzgl. des Relativen Risikos ein Heterogenitätsp-Wert von $< 0,05$ für die Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation sowie der Verbesserung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert vor. Für die Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation weisen alle Effekte in die gleiche Richtung und sind konsistent zur Gesamtpopulation. Die Subgruppen „Kaukasisch/Weiß“ und „Andere“ erreichen statistische signifikante Ergebnisse, die Subgruppe „Schwarz/afrikanischer Abstammung“ nicht (Tabelle 4-73). Daher wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Die Veränderung des PAQLQ(S)-IA zeigt ebenfalls für alle Subgruppen in dieselbe Richtung, die konsistent zur Gesamtpopulation ist. Die Veränderung fällt jedoch für Menschen afrikanischer Abstammung und die Subgruppe „Andere“ stärker aus (Tabelle 4-74). Allerdings sind die Patientenzahlen zu gering, um belastbare Aussagen ableiten zu können. Da sich der Unterschied zwischen den Ausprägungen der Subgruppe nicht konsistent über alle Endpunkte hinweg zeigt, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenmerkmal Gewicht**Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte**Tabelle 4-75: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte – Subgruppenmerkmal *Gewicht*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie	Placebo + Hintergrundtherapie
Gewicht ≤ 30 kg	N = 76	N = 36
n (%) ^a	32 (42,1)	20 (55,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	-19,40 [-44,79; 5,99]; 0,133	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,60 [0,34; 1,08]; 0,088	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,58 [0,18; 1,86]; 0,355	
Gewicht > 30 kg	N = 160	N = 78
n (%) ^a	61 (38,1)	22 (28,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	8,00 [-7,70; 23,69]; 0,316	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,05 [0,70; 1,59]; 0,806	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	2,11 [0,90; 4,96]; 0,088	
<p>a: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>b: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarmes, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosierung zu Studienbeginn und des morgendlichen Asthmasymptomscores zu Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte

Tabelle 4-76: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte – Subgruppenmerkmal *Gewicht*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie	Placebo + Hintergrundtherapie
Gewicht ≤ 30 kg	N = 76	N = 36
n (%) ^a	28 (36,8)	15 (41,7)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	-9,76 [-35,58; 16,06]; 0,455	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,80 [0,41; 1,54]; 0,496	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,76 [0,23; 2,54]; 0,651	
Gewicht > 30 kg	N = 160	N = 78
n (%) ^a	59 (36,9)	24 (30,8)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	5,10 [-8,66; 18,85]; 0,466	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,17 [0,77; 1,79]; 0,455	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,57 [0,73; 3,37]; 0,244	
<p>a: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>b: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, des Alters, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosierung zu Studienbeginn und des abendlichen Asthmasymptomscores zu Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, T2I: Typ-2-Entzündung.</p>		

Für das Subgruppenmerkmal *Gewicht* zeigt sich bzgl. des Relativen Risikos ein Heterogenitäts-p-Wert von $< 0,05$ für den Anteil der Patienten mit einer Veränderung des morgendlichen bzw. abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte. In beiden Fällen liegt für Kinder mit einem Körpergewicht von ≤ 30 kg eine entgegengesetzte Effektrichtung gegenüber Kindern mit einem Gewicht von > 30 kg vor (Tabelle 4-75 und Tabelle 4-76). Die Konfidenzintervalle beinhalten aber für alle Effektschätzer den Null-Effekt und es wird keine statistische Signifikanz erreicht. Darüber hinaus zeigt sich bzgl. des Gewichtes keine Interaktion für andere Endpunkte, so dass für das Subgruppenmerkmal *Gewicht* nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenmerkmal Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte

Tabelle 4-77: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte – Subgruppenmerkmal Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss

	Dupilumab + Hintergrundtherapie	Placebo + Hintergrundtherapie
≤ 1	N = 85	N = 47
n [%] ^a	32 (37,6)	17 (36,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,98 [-20,88; 22,84]; 0,929	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,09 [0,57; 2,08]; 0,785	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,47 [0,48; 4,55]; 0,497	
2	N = 75	N = 32
n [%] ^a	30 (40,0)	12 (37,5)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	-7,23 [-31,44; 16,98]; 0,555	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,70 [0,34; 1,42]; 0,315	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,61 [0,17; 2,15]; 0,435	
> 2	N = 76	N = 35
n [%] ^a	31 (40,8)	13 (37,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	18,53 [-10,86; 47,93]; 0,214	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,28 [0,52; 3,11]; 0,588	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	5,41 [1,10; 26,52]; 0,038	
a: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.		
b: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosierung zu Studienbeginn und des morgendlichen Asthmasymptomscores zu Studienbeginn als Kovariate.		
FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, T2I: Typ-2-Inflammation.		

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte

Tabelle 4-78: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte – Subgruppenmerkmal *Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie	Placebo + Hintergrundtherapie
≤ 1	N = 85	N = 47
n (%) ^a	27 (31,8)	17 (36,2)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	-2,88 [-25,56; 19,80]; 0,802	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,12 [0,59; 2,11]; 0,727	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,87 [0,30; 2,53]; 0,803	
2	N = 75	N = 32
n (%) ^a	29 (38,7)	11 (34,3)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	-4,44 [-29,08; 20,19]; 0,721	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,80 [0,44; 1,47]; 0,472	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,65 [0,19; 2,24]; 0,487	
> 2	N = 76	N = 35
n (%) ^a	31 (40,8)	11 (31,4)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	23,72 [-2,10; 49,53]; 0,071	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	2,15 [0,83; 5,53]; 0,112	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	5,65 [1,47; 21,69]; 0,012	
a: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.		
b: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosierung zu Studienbeginn und des abendlichen Asthmasymptomscores zu Studienbeginn als Kovariate.		
FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, T2I: Typ-2-Inflammation.		

Für das Subgruppenmerkmal *Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss* wird bzgl. des Relativen Risikos ein Heterogenitäts-p-Wert von $< 0,05$ für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte und den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte beobachtet. Kinder mit > 2 Asthmaexazerbationen scheinen bzgl. des Asthmasymptomscores stärker zu profitieren als Kinder mit genau 2 oder weniger schweren Asthmaexazerbationen im Jahr vor Studienbeginn. Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte

liegen gleichgerichtete Effekte vor, die keine statistische Signifikanz erreichen. Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte zeigen die Effekte in unterschiedliche Richtungen und es liegt für Kinder mit > 2 Asthmaexazerbationen bzgl. des Odds Ratios statistische Signifikanz vor (Tabelle 4-77 und Tabelle 4-78). Da für dieses Subgruppenmerkmal keine Effektmodifikation für andere Endpunkte besteht, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenmerkmal Gesamt-IgE bei Randomisierung (< 100 I. E. vs. ≥ 100 I. E.)

Häufigkeit des nächtlichen Erwachens zu Woche 52

Tabelle 4-79: Häufigkeit des nächtlichen Erwachens zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal Gesamt-IgE bei Randomisierung (< 100 I. E. vs. ≥ 100 I. E.)

	Dupilumab + Hintergrundtherapie		Placebo + Hintergrundtherapie	
< 100 I. E.	N = 29		N = 22	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten	29	29	22	22
MW (SD)	0,27 (0,46)	0,12 (0,41)	0,22 (0,41)	0,04 (0,14)
<i>LS Mean Change (SE)^a</i>	-0,13 (0,07)		-0,22 (0,08)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,09 [-0,10; 0,29]; 0,329			
Hedges' g [95 %-KI]	0,282 [-0,293; 0,856]			
≥ 100 I. E.	N = 201		N = 91	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten	201	190	91	88
MW (SD)	0,40 (0,68)	0,06 (0,23)	0,33 (0,40)	0,12 (0,33)
<i>LS Mean Change (SE)^a</i>	-0,32 (0,02)		-0,23 (0,03)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,09 [-0,16; -0,03]; 0,005			
Hedges' g [95 %-KI]	-0,373 [-0,630; -0,116]			

a: Berechnet mittels eines MMRM mit Behandlungsarm, Alter, Gewichtskategorie zu Studienbeginn, Region, Ethnizität, Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, ICS-Dosis zu Studienbeginn, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens zu Studienbeginn und der Interaktion zwischen dem nächtlichen Erwachen zu Studienbeginn und Visite als Kovariate.

FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: *Intention-to-treat*; KI: Konfidenzintervall; LS: *Least Squares*; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T2I: Typ-2-Inflammation.

Für das Subgruppenmerkmal *Gesamt-IgE bei Randomisierung* (< 100 I. E. vs. ≥ 100 I. E.) liegt bzgl. des Relativen Risikos ein Heterogenitäts-p-Wert $< 0,05$ für die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens vor. Dabei wird nur bei Kindern mit einem Gesamt-IgE ≥ 100 I. E. eine deutliche und statistisch signifikante Reduktion beobachtet, die nicht klinisch relevant ist (Tabelle 4-79). Die Veränderung zum Ausgangswert im Dupilumab-Arm fällt bei Kindern mit einem Gesamt-IgE von ≥ 100 I. E. stärker aus, die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Allerdings wird keine Effektmodifikation für diese Subgruppe für andere Endpunkte beobachtet, so dass nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenmerkmal Atopische Erkrankung**Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA von $\leq 0,75$) zu Woche 52**Tabelle 4-80: Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA von $\leq 0,75$) zu Woche 52– Subgruppenmerkmal *Atopische Erkrankung*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie	Placebo + Hintergrundtherapie
Atopische Erkrankung	N = 227	N = 103
n (%) ^a	171 (75,3)	53 (51,5)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	21,93 [11,12; 32,73]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,39 [1,15; 1,69]; < 0,001	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	3,04 [1,76; 5,24]; 0,001	
Keine atopische Erkrankung	N = 9	N = 11
n (%) ^a	9 (100,0)	8 (72,7)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	31,91 [-136,47; 200,30]; 0,682	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,23 [NB; NB]; < 0,001	
OR [95 %-KI]; p-Wert [*]	7,63 [0,69; 84,50]; 0,098	
<p>a: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet, b: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosis zu Studienbeginn und des ACQ-5-IA-Wertes zu Studienbeginn als Kovariate. * Peto-Odds-Ratio. Das Peto-Odds-Ratio wurde basierend auf Yusuf et al., 1985 berechnet [35]. Der p-Wert wurde über eine Normal-Approximation bestimmt. ACQ-5-IA: <i>Asthma Control Questionnaire – 5 Items</i> (Interview-Variante); KI: Konfidenzintervall; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52

Tabelle 4-81: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal *Atopische Erkrankung*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie	Placebo + Hintergrundtherapie
Atopische Erkrankung	N = 227	N = 103
n (%) ^a	176 (77,5)	70 (68,0)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	7,96 [-3,16; 19,07]; 0,160	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,11 [0,93; 1,32]; 0,259	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,76 [0,94; 3,30]; 0,078	
Keine atopische Erkrankung	N = 9	N = 11
n (%) ^a	9 (100,0)	9 (81,8)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	18,12 [-595,89; -632,13]; 0,949	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,13 [NB; NB]; < 0,001	
OR [95 %-KI]; p-Wert [*]	6,82 [0,39; 119,26]; 0,998	
<p>a: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>b: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosis zu Studienbeginn und des ACQ-5-IA Wertes zu Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>* Peto-Odds-Ratio. Das Peto-Odds-Ratio wurde basierend auf Yusuf et al., 1985 berechnet [35]. Der p-Wert wurde über eine Normal-Approximation bestimmt.</p> <p>ACQ-5-IA: <i>Asthma Control Questionnaire – 5 Items</i> (Interview-Variante); KI: Konfidenzintervall; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NB: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PAQLQ(S)-IA um $\geq 0,5$ PunkteTabelle 4-82: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PAQLQ(S)-IA um $\geq 0,5$ Punkte – Subgruppenmerkmal *Atopische Erkrankung*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie	Placebo + Hintergrundtherapie
Atopische Erkrankung	N = 205^a	N = 97^a
n (%) ^b	155 (75,6)	65 (67,0)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^c	12,14 [1,98; 22,30]; 0,019	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,19 [1,02; 1,39]; 0,027	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,92 [1,01; 3,64]; 0,046	
Keine atopische Erkrankung	N = 6^a	N = 10^a
n (%) ^b	6 (100,0)	8 (80,0)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^c	41,15 [-214,48; 296,78]; 0,707	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^c	1,40 [NB; NB]; < 0,001	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^c	5,55 [0,29; 3,45]; 0,257	
<p>a: Der PAQLQ(S)-IA wurde nur für Patienten ≥ 7 Jahre validiert. In die Auswertung gehen daher nur Patient ab diesem Alter ein.</p> <p>b: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>c: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosierung zu Studienbeginn und des PAQLQ(S)-IA-Wertes zu Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>* Peto-Odds-Ratio. Das Peto-Odds-Ratio wurde basierend auf Yusuf et al., 1985 berechnet [35]. Der p-Wert wurde über eine Normal-Approximation bestimmt.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NB: nicht bestimmbar; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio; PAQLQ(S)-IA: <i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized</i> (Interview-Variante), T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Für das Subgruppenmerkmal *Atopische Erkrankung* liegt bzgl. des Relativen Risikos ein Heterogenitäts-p-Wert $< 0,05$ für den Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA von $\leq 0,75$), den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-5-IA um $\geq 0,9$ Punkte sowie für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PAQLQ(S)-IA um $\geq 0,5$ Punkte vor. In allen Fällen zeigen die Effekte in die gleiche Richtung und sind konsistent mit der Gesamtpopulation. Zudem liegen hier – außer bei der Subgruppe „Atopische Erkrankung“ für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-5-IA um $\geq 0,9$ Punkte – für alle Subgruppen hinsichtlich des Relativen Risikos statistisch signifikante Ergebnisse vor (Tabelle 4-80, Tabelle 4-81 und Tabelle 4-82). Da sich für andere Endpunkte darüber hinaus für dieses Subgruppenmerkmal keine Interaktion findet, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.8 Subgruppenmerkmal FEV1 (% vom Sollwert)**Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA von $\leq 0,75$) zu Woche 52**Tabelle 4-83: Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA von $\leq 0,75$) zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal *FEV1* (% vom Sollwert)

	Dupilumab + Hintergrundtherapie	Placebo + Hintergrundtherapie
FEV1 < 80 %	N = 116	N = 59
n (%) ^a	91 (78,4)	26 (44,1)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	36,57 [21,58; 51,55]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,82 [1,31; 2,53]; < 0,001	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	5,75 [2,61; 12,64]; < 0,001	
FEV1 \geq 80 %	N = 120	N = 55
n (%) ^a	89 (74,2)	35 (63,6)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	9,03 [-6,17; 24,22]; 0,243	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,12 [0,89; 1,42]; 0,322	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,88 [0,86; 4,13]; 0,114	
a: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.		
b: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarms, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, der ICS-Dosis zu Studienbeginn und des ACQ-5-Wertes zu Studienbeginn als Kovariate.		
ACQ-5-IA: <i>Asthma Control Questionnaire – 5 Items</i> (Interview-Variante); KI: Konfidenzintervall; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i> ; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, T2I: Typ-2-Inflammation.		

Ergebnisse für die Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52

Tabelle 4-84: Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal *FEV1* (% vom Sollwert)

	Dupilumab + Hintergrundtherapie		Placebo + Hintergrundtherapie	
FEV1 < 80 %	N = 116		N = 59	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten	116	112	59	57
MW (SD)	0,92 (0,76)	0,36 (0,57)	0,89 (0,73)	0,31 (0,48)
<i>LS Mean Change</i> (SE) ^a	-0,57 (0,06)		-0,59 (0,07)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,02 [-0,15; 0,18]; 0,845			
Hedges' g [95 %-KI]	0,032 [-0,293; 0,358]			
FEV1 ≥ 80 %	N = 120		N = 55	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten	120	110	55	54
MW (SD)	0,87 (0,80)	0,24 (0,52)	0,91 (0,72)	0,50 (0,65)
<i>LS Mean Change</i> (SE) ^a	-0,63 (0,05)		-0,38 (0,08)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,25 [-0,43; -0,08]; 0,005			
Hedges' g [95 %-KI]	-0,481 [-0,811; -0,151]			
<p>a: Berechnet mittels eines MMRM mit Behandlungsarm, Alter, Gewichtskategorie zu Studienbeginn, Region, Ethnizität, Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, ICS-Dosis zu Studienbeginn, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, morgendlicher Asthmasymptomscore zu Studienbeginn und der Interaktion zwischen morgendlichen Asthmasymptomscore zu Studienbeginn und Visite als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler, T2I: Typ-2-Inflammation.</p>				

Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52Tabelle 4-85: Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal *FEV1 (% vom Sollwert)*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie		Placebo + Hintergrundtherapie	
FEV1 < 80 %	N = 116		N = 59	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten	116	112	59	57
MW (SD)	0,97 (0,78)	0,42 (0,63)	0,88 (0,75)	0,31 (0,49)
<i>LS Mean Change (SE)^a</i>	-0,57 (0,06)		-0,62 (0,08)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^a	0,05 [-0,13; 0,22]; 0,578			
Hedges' g [95 %-KI]	0,092 [-0,234; 0,418]			
FEV1 ≥ 80 %	N = 120		N = 55	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten	120	110	55	54
MW (SD)	0,87 (0,75)	0,26 (0,58)	0,97 (0,70)	0,54 (0,68)
<i>LS Mean Change (SE)^a</i>	-0,61 (0,06)		-0,37 (0,08)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^a	-0,24 [-0,42; -0,06]; 0,010			
Hedges' g [95 %-KI]	-0,437 [-0,768; -0,107]			
<p>a: Berechnet mittels eines MMRM mit Behandlungsarm, Alter, Gewichtskategorie zu Studienbeginn, Region, Ethnizität, Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, ICS-Dosis zu Studienbeginn, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, abendlicher Asthmasymptomscore zu Studienbeginn und der Interaktion zwischen abendlichen Asthmasymptomscore zu Studienbeginn und Visite als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T2I: Typ-2-Inflammation.</p>				

Für das Subgruppenmerkmal *FEV1 (% vom Sollwert)* zeigt sich bzgl. des Relativen Risikos ein Heterogenitäts-p-Wert < 0,05 für den Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA von ≤ 0,75) sowie für die Veränderung des morgendlichen und abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert. Bezüglich des Anteils der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma scheinen Kinder mit einem FEV < 80 % stärker zu profitieren (Tabelle 4-83). Beim Asthmasymptomscore fällt die Veränderung im Placebo-Arm bei Patienten mit einem FEV1 < 80 % stärker aus, so dass der Behandlungsunterschied nur in der Subgruppe der Kinder mit einem FEV1 ≥ 80 % statistische Signifikanz erreicht (Tabelle 4-84 und Tabelle 4-85). Da aber das Ergebnis für die Gesamtpopulation nicht signifikant ist sich für andere

Endpunkte für dieses Subgruppenmerkmal keine Interaktion findet, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.9 Subgruppenmerkmal ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung

Veränderung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52

Tabelle 4-86: Veränderung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52 – Subgruppenmerkmal ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung

	Dupilumab + Hintergrundtherapie		Placebo + Hintergrundtherapie	
ACQ-7-IA ≤ 2	N = 116		N = 58	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten ^a	113	104	58	57
MW (SD)	5,38 (0,90)	6,57 (0,68)	5,41 (1,01)	6,34 (0,77)
<i>LS Mean Change</i> (SE) ^b	1,09 (0,08)		0,90 (0,10)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,19 [-0,03; 0,41]; 0,094			
Hedges' g [95 %-KI]	0,281 [-0,049; 0,610]			
ACQ-7-IA > 2	N = 95		N = 49	
	Studienbeginn	Woche 52	Studienbeginn	Woche 52
Anzahl Patienten ^a	90	87	46	46
MW (SD)	4,42 (1,05)	6,50 (0,63)	4,30 (0,96)	5,99 (1,09)
<i>LS Mean Change</i> (SE) ^b	2,15 (0,11)		1,59 (0,14)	
<i>LS Mean Change Difference</i> [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,55 [0,26; 0,85]; < 0,001			
Hedges' g [95 %-KI]	0,699 [0,324; 1,074]			
<p>a: Der PAQLQ(S)-IA wurde nur für Patienten ≥ 7 Jahre validiert. In die Auswertung gehen daher nur Patienten ab diesem Alter ein.</p> <p>b: Berechnet mittels eines MMRM mit Behandlungsarm, Alter, Gewichtskategorie zu Studienbeginn, Region, Ethnizität, Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn, ICS-Dosis zu Studienbeginn, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Visite, dem PAQLQ(S)-IA zu Studienbeginn und der Interaktion zwischen dem PAQLQ(S)-IA zu Studienbeginn und Visite als Kovariate.</p> <p>ACQ-7-IA: <i>Asthma Control Questionnaire – 7 Items</i> (Interview-Variante); FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; PAQLQ(S)-IA: <i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized</i> (Interview-Variante); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; T2I: Typ-2-Infektion.</p>				

Für das Subgruppenmerkmal ACQ-7-IA-Wert bei Randomisierung zeigt sich bzgl. des Relativen Risikos ein Heterogenitäts-p-Wert < 0,05 für die Veränderung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52. Der Effekt weist für beide Subgruppen in dieselbe Richtung,

fällt jedoch für Patienten mit einem ACQ-7-IA-Wert von > 2 deutlicher aus und erreicht statistische Signifikanz und klinische Relevanz. Da anzunehmen ist, dass ein niedriger Wert für den ACQ-7-IA auch mit einem besseren Wert für den PAQLQ(S)-IA korreliert, ist hier vermutlich von einem *Ceiling effect* auszugehen. In der Tat weisen Kinder mit einem ACQ-7-IA von ≤ 2 höhere (d. h. bessere) Ausgangswerte für den PAQLQ(S)-IA auf (Tabelle 4-86). Da für andere Endpunkte keine Interaktion beobachtet wird, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.10 Subgruppenmerkmal ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte

Tabelle 4-87: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte – Subgruppenmerkmal *ICS-Dosis Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie	Placebo + Hintergrundtherapie
ICS-Dosis mitteldosiert	N = 131	N = 64
n (%) ^a	50 (38,2)	21 (32,8)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	9,06 [-10,29; 28,42]; 0,357	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,18 [0,69; 2,01]; 0,547	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,68 [0,68; 4,16]; 0,258	
ICS-Dosis hochdosiert	N = 102	N = 50
n (%) ^a	43 (42,2)	21 (42,0)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	-5,80 [-27,41; 15,80]; 0,596	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,87 [0,55; 1,38]; 0,550	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,48 [0,52; 4,20]; 0,454	
<p>a: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet.</p> <p>b: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarmes, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn und des morgendlichen Asthmasymptomscores zu Studienbeginn als Kovariate.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide (<i>Inhalative corticosteroids</i>); ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Für das Subgruppenmerkmal *ICS-Dosis Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2015)* liegt bzgl. des Relativen Risikos ein Heterogenitäts-p-Wert $< 0,05$ für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um $\geq 0,6$ Punkte vor. Die Subgruppe „ICS-Dosis hochdosiert“ weist eine entgegengesetzte Effektrichtung für

die Risikodifferenz und das Relative Risiko gegenüber der Gesamtpopulation und der Subgruppe ICS-Dosis mitteldosiert auf (Tabelle 4-87). Da aber die Konfidenzintervalle den Nulleffekt überschneiden und die Modifikation nicht konsistent bei anderen Endpunkten beobachtet wird, kann davon ausgegangen werden, dass keine relevante Effektmodifikation vorliegt.

4.3.1.3.2.11 Subgruppenmerkmal ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)

Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ\text{-}5\text{-}IA \leq 0,75$)

Tabelle 4-88: Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ\text{-}5\text{-}IA \leq 0,75$) – Subgruppenmerkmal *ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)*

	Dupilumab + Hintergrundtherapie	Placebo + Hintergrundtherapie
ICS-Dosis mitteldosiert	N = 36	N = 19
n (%) ^a	24 (66,7)	13 (68,4)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	-6,83 [-37,89; 24,23]; 0,660	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,90 [0,48; 1,68]; 0,730	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	0,69 [0,15; 3,13]; 0,625	
ICS-Dosis hochdosiert	N = 200	N = 95
n (%) ^a	156 (78,0)	48 (50,5)
RD [95 %-KI]; p-Wert ^b	26,34 [15,27; 37,42]; < 0,001	
RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	1,51 [1,23; 1,86]; < 0,001	
OR [95 %-KI]; p-Wert ^b	3,99 [2,23; 7,15]; < 0,001	
<p>a: Patienten mit einem fehlenden Wert zu Woche 52 wurden als Non-Responder gewertet. b: Berechnet mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung des Behandlungsarmes, des Alters, der Gewichtskategorie, der Region, der Eosinophilenzahl-Kategorie zu Studienbeginn, der FeNO-Wert-Kategorie zu Studienbeginn und des morgendlichen Asthmasymptomscores zu Studienbeginn als Kovariate. FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalative Kortikosteroide; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; N: Anzahl der Patienten in der T2I-ITT-Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko, T2I: Typ-2-Inflammation.</p>		

Für das Subgruppenmerkmal *ICS-Dosis bei Randomisierung (Dosierungskategorien nach GINA 2020)* liegt bzgl. des Relativen Risikos ein Heterogenitäts-p-Wert < 0,05 für den Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma vor. Für die Subgruppe der Kinder mit einer mittleren ICS-Dosis zu Studienbeginn (nach den Dosierungskategorien der GINA-Leitlinie 2020) weisen die Punktschätzer in die zu jenen der Subgruppe mit hoher ICS-Dosierung entgegengesetzte Richtung. Die Konfidenzintervalle enthalten jedoch jeweils den Null-Effekt und das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der

Subgruppe der Kinder mit einer mittleren ICS-Dosis sind die Ergebnisse nur von eingeschränkter Aussagekraft. Da für andere Endpunkte keine Interaktion beobachtet wird, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

Tabelle 4-89: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Register- einträge ^c	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
VOYAGE	[27]	[24-26]	[23]

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei 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.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-91: 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 4-92: 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 4-93: 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 4-94: 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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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).

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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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 4-95: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-97: 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 4-98: 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 0.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *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

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

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 0.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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).

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 0 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 den Ergebnissen der Studie VOYAGE. Bei der Studie VOYAGE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie und damit um Evidenz der Stufe Ib. Für die gesamte Studie lässt sich ein niedriges Verzerrungspotential feststellen (Abschnitt 4.3.1.2.2). Darüber hinaus sind aufgrund der Dauer der Studie von 52 Wochen die Ergebnisse als robust zu werten. Sie sind demnach geeignet, einen langfristigen Nutzen von Dupilumab nachzuweisen.

In der Studie VOYAGE wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Dupilumab + Hintergrundtherapie im Vergleich zu Placebo + Hintergrundtherapie anhand von patientenrelevanten Endpunkten untersucht. Die in der Studie VOYAGE untersuchten Endpunkte lassen sich den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität als Teil der Sicherheit erhoben wurde. Wie auch auf Studienebene lässt sich auf Endpunktebene durchgängig ein niedriges Verzerrungspotential feststellen (Abschnitte 4.3.1.3.1.2–0). Die dargestellten Endpunkte sind allesamt als valide zu betrachten.

Im vorliegenden Dossier werden die T2I-ITT- und die T2I-Sicherheits-Population aus der Studie VOYAGE dargestellt. Diese Kinder weisen eine Typ-2-Inflammation gemäß den Kriterien der Zulassung von Dupilumab in Deutschland auf und entsprechen damit dem Anwendungsgebiet. Die in der Studie VOYAGE erlaubte Hintergrundtherapie entspricht den Standards der deutschen Leitlinie. Die Ergebnisse der Studie VOYAGE sind damit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der Studie VOYAGE wurden die Kinder mit einer Hintergrundtherapie behandelt, die im Studienverlauf patientenindividuell eskaliert werden konnte. Auch wenn diese Eskalation nicht für jeden Patienten zu Studienbeginn stattfand, war damit eine individuelle Therapieanpassung möglich. Die Hintergrundtherapie konnte aus einer Monotherapie mit hochdosierten ICS oder, was bei 96,9 % der Kinder der Fall war (vgl. Tabelle 4-18), aus mittel- oder hochdosierten ICS und einer weiteren Asthmamedikation bestehen. Als zweite Asthmamedikation waren dabei neben LTRA und LABA auch LAMA möglich, obwohl LAMA erst 2018 und damit nach Beginn der Studie VOYAGE für Kinder zugelassen wurden [32]. Die Anwendung von Omalizumab war jedoch ausgeschlossen, ebenso war die Hinzunahme einer dritten Asthmamedikation und damit die Kombination aus ICS, LABA und LAMA nicht möglich. Da nur 15,4 % der Kinder für Omalizumab in Frage kamen, kann diese Einschränkung als vernachlässigbar betrachtet werden (vgl. Anhang 4G). Bezüglich der Hinzunahme von LAMA muss berücksichtigt werden, dass die vorliegende Evidenz für den Nutzen von LAMA bei Kindern mit schwerem Asthma bezüglich patientenrelevanter Endpunkte limitiert ist (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Darüber hinaus handelt es sich bei LAMA um Bronchodilatoren, von denen keine langfristige Beeinflussung der dem Asthma zugrundeliegenden Entzündungsreaktionen zu erwarten ist. Die zVT kann in der Studie VOYAGE daher als hinreichend umgesetzt betrachtet werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Ergebnisse der Studie VOYAGE eine hohe Aussagekraft besitzen und geeignet sind, den Zusatznutzen von Dupilumab im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zVT zu bewerten. Obwohl es sich bei der Studie VOYAGE um eine RCT und damit um Evidenz mit der Aussagekraft *Hinweis* handelt, verbleibt eine Restunsicherheit bzgl. der Umsetzung der Vergleichstherapie. Daher wird davon ausgegangen, dass aus der Studie VOYAGE eine Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab bei Kindern von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation getroffen werden kann, die als *Anhaltspunkt* zu werten ist.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 0 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.

Tabelle 4-101: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Kindern von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Entzündung

Endpunkt		Effektschätzer Dupilumab vs. Kontrollgruppe [95 %-KI], p-Wert	Zusatznutzen
Mortalität			
Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben.			
Morbidität			
Schwere Asthmaexazerbationen			
Jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen	Rate Ratio	0,41 [0,27; 0,61]; < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation zu Woche 52	RD	-18,05 [-28,81; -7,28]; 0,001	
	RR	0,48 [0,34; 0,67]; < 0,001	
	OR	0,36 [0,21; 0,61]; < 0,001	
Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation	HR	0,443 [0,293; 0,670]; < 0,001	
Lungenfunktion			
Veränderung des Prä-Bronchodilatator FEV1-Wertes (% vom Sollwert) zum Ausgangswert zu Woche 52	LS Mean Change Difference	7,79 [4,36; 11,22] < 0,001	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	Hedges' g	0,529 [0,296; 0,761]	

Asthmakontrolle			
Veränderung des ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52	<i>LS Mean Change Difference</i>	-0,39 [-0,55; -0,23] < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	Hedges' g	-0,571 [-0,803; -0,339]	
Anteil der Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA ≤ 0,75) zu Woche 52	RD	21,62 [11,40; 31,85]; < 0,001	
	RR	1,38 [1,16; 1,64]; < 0,001	
	OR	2,94 [1,74; 4,97]; < 0,001	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,9 im ACQ-5-IA zum Ausgangswert zu Woche 52	RD	7,73 [-2,92; 18,38]; 0,154	
	RR	1,11 [0,94; 1,31]; 0,223	
	OR	1,76 [0,95; 3,24]; 0,070	
Asthmasymptome			
Veränderung des morgendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52	<i>LS Mean Change Difference</i>	-0,12 [-0,23; 0,00] 0,058	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Hedges' g	-0,223 [-0,453; 0,008]	
Veränderung des abendlichen Asthmasymptomscores zum Ausgangswert zu Woche 52	<i>LS Mean Change Difference</i>	-0,09 [-0,22; 0,03] 0,146	
	Hedges' g	-0,171 [-0,401; 0,060]	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des morgendlichen Asthmasymptomscores um ≥ 0,6 Punkte zum Ausgangswert zu Woche 52	RD	1,40 [-10,74; 13,54]; 0,821	
	RR	1,07 [0,76; 1,50]; 0,699	
	OR	1,36 [0,71; 2,59]; 0,355	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des abendlichen Asthmasymptomscores um ≥ 0,6 Punkte zum Ausgangswert zu Woche 52	RD	2,83 [-9,25; 14,92]; 0,645	
	RR	1,14 [0,82; 1,60]; 0,425	
	OR	1,36 [0,74; 2,51]; 0,325	
Häufigkeit des nächtlichen Erwachens			
Veränderung der Häufigkeit des nächtlichen Erwachens zum Ausgangswert zu Woche 52	<i>LS Mean Change Difference</i>	-0,06 [-0,12; 0,00] 0,044	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Hedges' g	-0,237 [-0,469; -0,006]	
Allgemeiner Gesundheitszustand			
Veränderung des EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert zu Woche 52	<i>LS Mean Change Difference</i>	4,73 [1,18; 8,28] 0,009	Kein größerer oder geringerer Nutzen

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

	Hedges' g	0,293 [0,073; 0,513]	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 15 Punkten auf der EQ-5D-Y VAS zum Ausgangswert zu Woche 52	RD	10,92 [-2,76; 24,59]; 0,117	
	RR	1,38 [0,96; 1,98]; 0,085	
	OR	2,23 [1,09; 4,57]; 0,029	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
PAQLQ(S)-IA			
Veränderung des PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52	<i>LS Mean Change Difference</i>	0,34 [0,16; 0,52] < 0,001	
	Hedges' g	0,471 [0,225; 0,716]	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,5$ Punkten im PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52	RD	11,73 [2,11; 21,35]; 0,017	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	RR	1,18 [1,02; 1,36]; 0,026	
	OR	1,89 [1,02; 3,53]; 0,044	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkten im PAQLQ(S)-IA zum Ausgangswert zu Woche 52	RD	13,92 [2,68; 25,16]; 0,015	
	RR	1,25 [1,01; 1,54]; 0,036	
	OR	2,07 [1,10; 3,88]; 0,023	
Verträglichkeit			
Todesfälle		–	Kein größerer oder geringerer Nutzen
UE	RD	4,14 [-4,84; 13,13]; 0,365	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,05 [0,94; 1,18]; 0,370	
	OR	1,31 [0,74; 2,30]; 0,352	
Schwere UE	RD	-1,89 [-6,65; 2,87]; 0,435	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,64 [0,23; 1,81]; 0,404	
	OR	0,63 [0,21; 1,86]; 0,405	
Schwerwiegende UE	RD	0,25 [-4,84; 5,33]; 0,924	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,05 [0,41; 2,68]; 0,925	
	OR	1,05 [0,39; 2,84]; 0,925	
Therapieabbrüche	RD	0,37 [-2,70; 3,43]; 0,814	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,21 [0,24; 6,13]; 0,820	
	OR	1,21 [0,23; 6,34]; 0,820	
UE nach SOC und PT			

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RD	5,01 [0,05; 9,97]; 0,048	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	2,41 [0,85; 6,90]; 0,100	
	OR	2,55 [0,85; 7,63]; 0,095	
<i>Eosinophilie</i>	RD	5,95 [2,27; 9,63]; 0,002	Kein größerer oder geringerer Nutzen*
	RR	7,73 [1,04; 57,54]; 0,046	
	OR	8,21 [1,08; 62,70]; 0,042	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RD	5,22 [-1,93; 12,37]; 0,152	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,54 [0,81; 2,91]; 0,188	
	OR	1,63 [0,80; 3,34]; 0,182	
<i>Diarrhoe</i>	RD	0,73 [-3,56; 5,03]; 0,737	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,21 [0,39; 3,77]; 0,746	
	OR	1,22 [0,37; 3,97]; 0,745	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RD	7,12 [-1,71; 15,95]; 0,114	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,42 [0,89; 2,28]; 0,141	
	OR	1,56 [0,87; 2,77]; 0,133	
<i>Erythem an der Injektionsstelle</i>	RD	4,86 [-1,75; 11,46]; 0,149	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,61 [0,79; 3,27]; 0,189	
	OR	1,70 [0,78; 3,71]; 0,184	
<i>Knötchen an der Injektionsstelle</i>	RD	5,53 [1,93; 9,12]; 0,003	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	7,24 [0,97; 54,16]; 0,054	
	OR	7,67 [1,00; 58,76]; 0,050	
<i>Ödem an der Injektionsstelle</i>	RD	6,29 [1,16; 11,42]; 0,016	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	2,78 [0,98; 7,84]; 0,054	
	OR	2,97 [1,00; 8,80]; 0,050	
<i>Fieber</i>	RD	-0,18 [-5,21; 4,84]; 0,943	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,97 [0,37; 2,51]; 0,943	
	OR	0,96 [0,35; 2,64]; 0,943	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RD	-4,07 [-14,60; 6,46]; 0,448	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,94 [0,81; 1,10]; 0,443	
	OR	0,83 [0,51; 1,35]; 0,453	
<i>Grippe</i>	RD	-2,01 [-8,19; 4,16]; 0,522	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,77 [0,36; 1,65]; 0,505	
	OR	0,76 [0,33; 1,72]; 0,506	
<i>Nasopharyngitis</i>	RD	-2,83 [-11,74; 6,08]; 0,532	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,86 [0,54; 1,36]; 0,522	
	OR	0,83 [0,47; 1,47]; 0,524	

<i>Pharyngitis</i>	RD	-3,38 [-10,25; 3,48]; 0,333	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,71 [0,36; 1,38]; 0,307	
	OR	0,68 [0,32; 1,43]; 0,309	
<i>Tonsillitis</i>	RD	1,62 [-2,33; 5,57]; 0,421	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,61 [0,45; 5,73]; 0,463	
	OR	1,64 [0,44; 6,07]; 0,461	
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	RD	-1,31 [-8,85; 6,23]; 0,733	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,90 [0,50; 1,62]; 0,728	
	OR	0,89 [0,45; 1,74]; 0,729	
<i>Virale Infektion der oberen Atemwege</i>	RD	4,43 [-2,13; 10,99]; 0,185	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,56 [0,76; 3,18]; 0,224	
	OR	1,63 [0,75; 3,58]; 0,219	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	RD	2,11 [-5,70; 9,92]; 0,595	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,16 [0,66; 2,03]; 0,605	
	OR	1,19 [0,62; 2,27]; 0,603	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	RD	2,44 [-2,14; 7,02]; 0,295	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,69 [0,57; 5,02]; 0,345	
	OR	1,73 [0,56; 5,39]; 0,342	
Erkrankungen des Nervensystems	RD	-0,27 [-6,34; 5,80]; 0,930	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,97 [0,45; 2,08]; 0,929	
	OR	0,96 [0,42; 2,22]; 0,929	
<i>Kopfschmerzen</i>	RD	-0,24 [-5,99; 5,51]; 0,934	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,97 [0,43; 2,19]; 0,934	
	OR	0,96 [0,40; 2,32]; 0,933	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RD	-9,48 [-19,10; 0,13]; 0,053	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,65 [0,44; 0,98]; 0,041	
	OR	0,58 [0,34; 0,98]; 0,043	
<i>Bronchitis</i>	RD	-4,64 [-11,10; 1,83]; 0,159	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,56 [0,27; 1,18]; 0,127	
	OR	0,54 [0,24; 1,20]; 0,129	
<i>Husten</i>	RD	-1,49 [-6,72; 3,73]; 0,574	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,76 [0,30; 1,91]; 0,557	
	OR	0,75 [0,28; 1,98]; 0,558	
<i>Allergische Rhinitis</i>	RD	-5,09 [-11,79; 1,60]; 0,135	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,56 [0,27; 1,13]; 0,105	
	OR	0,53 [0,24; 1,15]; 0,107	
	RD	0,00 [-7,42; 7,43]; 0,999	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	RR	1,00 [0,55; 1,82]; 0,999	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	OR	1,00 [0,51; 1,98]; 1,000	
<p>*Aufgrund der medizinischen Bewertung und der mangelnden Patientenrelevanz des Parameters wird bei der Ableitung des Zusatznutzens von keinem größeren oder geringeren Nutzen für das PT <i>Eosinophilie</i> ausgegangen (siehe erläuternder Text).</p> <p>ACQ-5-IA: <i>Asthma Control Questionnaire – 5 Items</i> (Interview-Variante); EQ-5D-Y VAS: <i>European Quality of Life Group Five Dimensions – Youth</i>: visuelle Analogskala; FEV1: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; LS: <i>Least Squares</i>; OR: Odds Ratio; PAQLQ(S)-IA: <i>Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire - Standardized</i> (Interview-Variante); PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (nach MedDRA); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>			

Der Zusatznutzen von Dupilumab bei Kindern von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation wird anhand der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet. Dabei handelt es sich um Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Mortalität stellte in der Studie VOYAGE einen Sicherheitsparameter dar. Da keine Todesfälle auftraten, lässt sich für die Mortalität weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen von Dupilumab nachweisen. Die folgende Darstellung betrachtet den Zusatznutzen von Dupilumab in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Zusatznutzen von Dupilumab in der Kategorie Morbidität

In der Kategorie Morbidität zeigt sich ein deutlicher und klinisch relevanter Vorteil für die Therapie mit Dupilumab. Ein Zusatznutzen für die Therapie mit Dupilumab ergibt sich für die Vermeidung schwerer Asthmaexazerbationen, die Verbesserung der Lungenfunktion sowie die Asthmakontrolle.

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. Folglich handelt es sich um schwerwiegende Symptome.

Für die Vermeidung von schweren Asthmaexazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter und deutlicher Vorteil für Dupilumab. Die Therapie mit Dupilumab führt zu einer erheblichen Verminderung der jährlichen Rate schwerer Asthmaexazerbationen. Ebenso ist der Anteil der Kinder mit mindestens einer schweren Asthmaexazerbation signifikant reduziert und die Zeit bis zur ersten schweren Asthmaexazerbation deutlich verlängert. Für alle drei Endpunkte ist der Zusatznutzen vom Ausmaß *erheblich*. Da Daten aus einer RCT mit 52 Wochen Dauer vorliegen, kann von einem langfristigen Effekt von Dupilumab ausgegangen werden. Zusammengenommen ergibt sich für den Endpunkt schwere Asthmaexazerbationen ein Zusatznutzen für Dupilumab vom Ausmaß *erheblich*.

Der Zusatznutzen von Dupilumab bezüglich der Vermeidung schwerer Asthmaexazerbationen spiegelt sich auch in der Verbesserung der Lungenfunktion wider. Diese wurde in der Studie VOYAGE mit Hilfe des FEV1, ausgedrückt als Prozent vom Sollwert, erhoben. Dabei handelt

es sich um einen wichtigen Parameter zur Beurteilung der Krankheitsschwere und des Exazerbationsrisikos. Die langfristige und deutliche Steigerung des FEV1 ist zudem ein Zeichen für die Verbesserung der Lungenfunktion, die durch die Inhibition der Typ-2-Inflammation im Lungenepithel durch Dupilumab erreicht wird, und stellt dadurch eine Verbesserung des Krankheitsgeschehens dar. In der Studie VOYAGE zeigt sich nach 52 Wochen eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des FEV1-Wertes. Daher besteht für Dupilumab für den Endpunkt Verbesserung der Lungenfunktion ein Zusatznutzen vom Ausmaß *gering* (Einstufung nach IQWiG-Methodenpapier [14]).

Darüber hinaus verbessert sich durch eine Therapie mit Dupilumab die Asthmakontrolle der Kinder. In der Studie VOYAGE wurde die Asthmakontrolle mit Hilfe des ACQ-5-IA erhoben. Für die Verbesserung des ACQ-5-IA zum Ausgangswert zeigt sich eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung; der Zusatznutzen ist hier vom Ausmaß *gering* (Einstufung nach IQWiG-Methodenpapier [14]). Ebenso zeigt sich eine signifikante Verbesserung des Anteils der Kinder mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5-IA-Wert $\leq 0,75$). Zusammengefasst besteht für die Therapie mit Dupilumab für den Endpunkt Asthmakontrolle ein Zusatznutzen vom Ausmaß *gering*.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird durch eine Therapie mit Dupilumab eine deutliche Verbesserung gegenüber der Vergleichstherapie erreicht. So zeigt sich in der Studie VOYAGE eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des PAQLQ(S)-IA-Wertes zu Woche 52. Dieses Ergebnis wird durch die Responderanalysen gestützt, die einen signifikant höheren Anteil von Kindern ergeben, die eine Verbesserung um mindestens 0,9 Punkte erzielen. Zusammengefasst ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Zusatznutzen vom Ausmaß *gering*.

Verträglichkeit

Dem Zusatznutzen von Dupilumab für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen keine Nachteile bei der Gesamtrate der UE, der schweren UE sowie der schwerwiegenden UE gegenüber. Auch bei den Therapieabbrüchen besteht kein Unterschied zwischen Dupilumab und der Vergleichstherapie.

Auf der Ebene einzelner SOC und PT besteht ein Unterschied zuungunsten von Dupilumab für das PT *Eosinophilie*. Eine der Wirkungen von Dupilumab ist die Verminderung des Gewebeeintritts von Eosinophilen, wodurch sich eine größere Zahl von Eosinophilen im Blut befindet. Da die Eosinophilen durch die Therapie mit Dupilumab nicht in das Gewebe eintreten, hat die Eosinophilie keine Störung der Organfunktion zur Folge [36]. Da eine erhöhte Anzahl von Eosinophilen keinen patientenrelevanten Endpunkt darstellt, wird dieses Ergebnis nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.

Weiterhin wird unter einer Therapie mit Dupilumab häufiger von Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Signifikante Unterschiede ergeben sich für die PT *Ödem an der Injektionsstelle* und *Knötchen an der Injektionsstelle*. Für diese PT wird allerdings nur bzgl. der Risikodifferenz statistische Signifikanz erzielt. Zudem waren die Ereignisse meist von milder

oder moderater Ausprägung: nur ein Ereignis mit dem PT *Ödem an der Injektionsstelle* wurde als schwer eingestuft. Daher wird aus diesem Ergebnis kein größerer oder geringerer Nutzen abgeleitet.

Für das SOC *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* besteht ein statistisch signifikanter Vorteil für Dupilumab. Da die Mehrzahl der Ereignisse in diesem SOC von milder oder moderater Ausprägung waren, wird kein Zusatznutzen für diesen Endpunkt abgeleitet.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab

Die Therapie mit Dupilumab weist einen Zusatznutzen für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf. Dem Zusatznutzen für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität steht kein größerer Schaden oder Nutzen in der Kategorie Verträglichkeit gegenüber.

Es ist besonders auf den *erheblichen Zusatznutzen* bei der Vermeidung schwerer Asthmaexazerbationen hinzuweisen, da es sich bei schweren Asthmaexazerbationen um schwerwiegende Symptome handelt. Aufgrund der Studienlänge von 52 Wochen kann zudem gezeigt werden, dass durch Dupilumab eine langfristige Vermeidung schwerer Asthmaexazerbationen und damit von schwerwiegenden Symptomen erreicht wird. Daher lässt sich für Dupilumab bei Kindern von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation ein *Anhaltspunkt für einen erheblicher Zusatznutzen* ableiten.

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 0 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder von 6–11 Jahren mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation	Anhaltspunkt für einen erheblichen 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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- 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 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. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 12.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.
2. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent 200 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 12.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupilumab-epar-product-information_de.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-064.
 4. European Medicines Agency (EMA) (2015): Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. [Zugriff: 10.02.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma_en.pdf.
 5. 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. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.
 6. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2020): Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung. [Zugriff: 30.06.2021]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=85203768&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=6&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.
 7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (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: 09.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5169/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_TrG.pdf.
 8. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criée CP, Gappa M, et al. (2017): S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie*; 71(12):849-919.
 9. Global Initiative for Asthma (GINA) (2021): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>.
 10. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2020): Nationale Versorgungsleitlinie: Asthma. [Zugriff: 13.04.2022]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/asthma>.
 11. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW, et al. (2001): FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol*; 107(1):61-7.
 12. 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.
 13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. (2005): Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*; 26(2):319-38.
 14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
 15. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR (1999): Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*; 14(4):902-7.
 16. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K (2010): Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J*; 36(6):1410-6.

17. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, Committee G (2006): Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*; 100(4):616-21.
18. Shikhar 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.
19. EuroQol Research Foundation (2020): EQ-5D-Y User Guide, 2020. [Zugriff: 26.08.2021]. URL: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>.
20. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M (1996): Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res*; 5(1):35-46.
21. Raat H, Bueving HJ, de Jongste JC, Grol MH, Juniper EF, van der Wouden JC (2005): Responsiveness, longitudinal- and cross-sectional construct validity of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) in Dutch children with asthma. *Qual Life Res*; 14(1):265-72.
22. Wing A, Upton J, Svensson K, Weller P, Fletcher M, Walker S (2012): The standardized and mini versions of the PAQLQ are valid, reliable, and responsive measurement tools. *J Clin Epidemiol*; 65(6):643-50.
23. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, de Mir I, et al. (2021): Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*; 385(24):2230-40.
24. sanofi-aventis groupe (2016): 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 (ClinicalTrials.gov) (NCT02948959). Stand des Eintrags: 20.10.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02948959?view=record>
25. sanofi-aventis groupe (2016): 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). Stand des Eintrags: 13.03.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001607-23
26. sanofi-aventis groupe (2016): 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 (NCT02948959). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02948959>
27. sanofi-aventis groupe (2020): 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 (CSR).
28. Global Initiative for Asthma (GINA) (2015): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Zugriff: 13.04.2022]. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf.
29. 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):3--18.

30. Global Initiative for Asthma (GINA) (2020): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Zugriff: 13.04.2022]. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf.
31. Szeffler SJ, Murphy K, Harper T, 3rd, Boner A, Laki I, Engel M, et al. (2017): A phase III randomized controlled trial of tiotropium add-on therapy in children with severe symptomatic asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 140(5):1277-87.
32. Boehringer Ingelheim International GmbH (2002): SPIRIVA® 18 Mikrogramm; Fachinformation. Stand: Oktober 2018 [Zugriff: 24.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Ltd. NE (2005): Xolair® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: Oktober 2021 [Zugriff: 10.03.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie. Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. [Zugriff: 10.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-601/AM-RL-IV-Therapiehinweise_2020-06-27.pdf.
35. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P (1985): Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis*; 27(5):335-71.
36. Le Floc'h A, Allinne J, Nagashima K, Scott G, Birchard D, Asrat S, et al. (2020): Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4Ralpha antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy*; 75(5):1188-204.
37. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. (2013): Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*; 368(26):2455-66.
38. Xiong XF, Zhu M, Wu HX, Fan LL, Cheng DY (2019): Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Res*; 20(1):108.
39. Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, Castro M, Corren J, Chipps BE, et al. (2020): Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 8(2):527-39 e9.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ 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 4-103: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	11.02.2022	
Zeitsegment	1974 to 2022 February 11th	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [5]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	random*.tw. OR placebo*.mp. OR double-blind*.tw.	2018853
2	exp dupilumab/	3464
3	dupilumab*.mp.	3635
4	(SAR-231893 OR SAR231893 OR SAR 231893).mp.	26
5	(REGN-668 OR REGN668 OR REGN 668).mp.	35
6	Dupixent*.mp.	129
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	3645
8	1 AND 7	902
9	exp asthma/	278283
10	asthma.mp.	311908
11	9 OR 10	312955
12	8 AND 11	454

Tabelle 4-104: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations 1946 to February 11 th , 2022	
Datum der Suche	11.02.2022	
Zeitsegment	1946 to February 11th, 2022	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [5]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	997013
2	dupilumab*.mp.	1357
3	(SAR-231893 OR SAR231893 OR SAR 231893).mp.	2
4	(REGN-668 OR REGN668 OR REGN 668).mp.	5
5	Dupixent*.mp.	34
6	2 OR 3 OR 4 OR 5	1358
7	1 AND 6	195
8	exp asthma/	135954
9	asthma.mp.	185738
10	8 OR 9	186047
11	7 AND 10	78

Tabelle 4-105: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	11.02.2022	
Zeitsegment	uneingeschränkt	
Suchfilter	keine Einschränkung	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	dupilumab*	636
2	SAR231893 OR SAR 231893 OR SAR-231893	59
3	REGN688 OR REGN 688 OR REGN-688	0
4	Dupixent*	22
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	648
6	asthma*	38111
7	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	12097
8	#6 OR #7	38111
9	#5 AND #8	294
10	Einschränkung: Trials	282

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/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-106: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	11.02.2022 (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	61
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.02.2022
Suchstrategie	(dupilumab OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR SAR231893 OR REGN 668 OR REGN-668 OR REGN668 OR dupixent) AND asthma
Treffer	25
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	11.02.2022
Suchstrategie	dupilumab AND asthma OR SAR231893 AND asthma OR REGN668 AND asthma OR dupixent ^a
Treffer	88 (198 records for 88 trials)
^a Die Suche nach Variationen von SAR231893 (wie SAR 231893 etc.) oder REGN668 führte nicht zu weiteren Treffern.	

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
37	Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. (2013): Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med; 368(26):2455-66 [37].	A1	Keine pädiatrische Population
38	Xiong XF, Zhu M, Wu HX, Fan LL, Cheng DY (2019): Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. Respir Res; 20(1):108 [38].	A1	Meta-Analyse, keine pädiatrische Population
39	Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, Castro M, Corren J, Chipps BE, et al. (2020): Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol Pract; 8(2):527-39 e9 [39].	A1	Eingeschränkte Asthma-Population, keine pädiatrische Population

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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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

Nr.	Identifizier	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT04550962	Sanofi (2020): OBS16688 - PRospEctiVe charactERization of Asthma Patients Treated With DupilumAb in reaL World Setting - ClinicalTrials.gov (NCT04550962). Stand des Eintrags: 11.01.2022. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04550962	A1
2	NCT04287621	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-AS-1885 EUPAS41963 (Other Identifier: ENCePP) - Registry of Asthma Patients Initiating DUPIXENT® (RAPID) - ClinicalTrials.gov (NCT04287621). Stand des Eintrags: 17.12.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04287621	A5
3	NCT04502862	Sanofi (2020): LPS16677 2020-001217-20 (EudraCT Number) U1111-1249-6054 (Other Identifier: UTN) - A Phase 4, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study of the Effect of Dupilumab on Sleep Disturbance in Patients With Uncontrolled Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT04502862). Stand des Eintrags: 13.01.2022. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04502862	A1
4	NCT05070663	Sanofi (2021): OBS17083 U1111-1256-9593 (Registry Identifier: ICTRP) - National, Multicentre, Non-interventional, Prospective and Retrospective Study in Adolescent Patients With Severe Uncontrolled Asthma Starting Treatment With Dupilumab (Dupixent®) - ClinicalTrials.gov (NCT05070663). Stand des Eintrags:	A1

		04.01.2022. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05070663	
5	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: 01.10.2019. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02528214	A1
6	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: 17.12.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03560466	A4
7	NCT03694158	Boston Children's Hospital (2018): P00029072 U01AI143514 (U.S. NIH Grant/Contract) - Effect of IL-4R α R576 Polymorphism on Response to Dupilumab in Asthma, a Genotype-stratified, Randomized, Placebo-Controlled Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03694158). Stand des Eintrags: 04.11.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03694158	A1
8	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: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01312961	A1
9	NCT04022447	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2019): HAO 18053 - Dupilumab Effectiveness in Severe Asthma: a Cohort Study From a Nationwide Early Access -	A4

		ClinicalTrials.gov (NCT04022447). Stand des Eintrags: 06.08.2019. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04022447	
10	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: 27.10.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03782532	A1
11	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 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: 18.05.2020. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03387852	A2
12	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: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02414854	A1
13	NCT04743791	Sally E. Wenzel MD (2021): STUDY20020131 - A Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study Designed to Assess the Change in Mucociliary Clearance After 12 Weeks of Treatment With Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT04743791). Stand des Eintrags: 06.12.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04743791	A1
14	NCT05036733	University of Michigan (2021): HUM00196809 - Effects of IL-4R-alpha Inhibition (Dupixent) Inhibition On The Respiratory Microbiome And Immunologic Correlates In Patients With Severe Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT05036733). Stand des Eintrags: 08.02.2022.	A4

		[Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05036733	
15	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: 08.09.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03884842	A1
16	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: 02.11.2020. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02134028	A4
17	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: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01854047	A1
18	NCT04203797	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AS-1903 2019-002742-20 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Exercise Capacity in Patients With Moderate-to-Severe Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT04203797). Stand des Eintrags: 27.08.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04203797	A1
19	NCT05097287	Sanofi (2021): LPS16676 2021-003903-16 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study Assessing the Long-term Effect of Dupilumab on Prevention of Lung Function Decline in Patients With Uncontrolled Moderate to Severe Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT05097287). Stand des Eintrags: 19.01.2022. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05097287	A1

20	NCT04380038	University of Virginia (2020): HSR200039 - Viral Infection in Asthma (VIA) Study - ClinicalTrials.gov (NCT04380038). Stand des Eintrags: 22.10.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04380038	A1
21	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: 14.10.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03620747	A1
22	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: 18.01.2020. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03112577	A1
23	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 of Adults With Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02573233). Stand des Eintrags: 28.01.2019. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02573233	A1
24	NCT04400318	Sanofi (2020): LPS15834 U1111-1238-4679 (Other Identifier: UTN) - Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Airway Inflammation Through Assessments of Lung Function, Mucus Plugging and Other Lung Imaging Parameters in Patients With Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT04400318). Stand des Eintrags: 13.01.2022. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04400318	A1

25	NCT04998604	Sanofi (2021): LPS16747 2021-000829-27 (EudraCT Number) U1111-1255-4713 (Registry Identifier: ICTRP) - A Randomized, Double-blind, Head-to-head Comparison of Dupilumab Versus Omalizumab in Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP) and Comorbid Asthma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04998604). Stand des Eintrags: 27.01.2022. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04998604	A1
26	NCT04665141	Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra (2020): BIO-ALER-2021-01 - Similarities and Differences of Biological Therapies for Severe Asthma. - ClinicalTrials.gov (NCT04665141). Stand des Eintrags: 27.04.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04665141	A4
27	NCT03020810	Sally E. Wenzel MD (2017): NONE - Dupilumab Compassionate Use Study - ClinicalTrials.gov (NCT03020810). Stand des Eintrags: 07.03.2018. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03020810	A4
28	NCT04462224	National Jewish Health (2020): HS-3476 - Creation of Home-based Asthma Real-World Measures With Mobile Health (CHARM) Study - ClinicalTrials.gov (NCT04462224). Stand des Eintrags: 23.06.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04462224	A1
29	NCT04173442	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AD-1639 - Post-Authorization Safety Study to Monitor Pregnancy and Infant Outcomes Following Administration of Dupilumab During Planned or Unexpected Pregnancy in North America - ClinicalTrials.gov (NCT04173442). Stand des Eintrags: 04.08.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04173442	A1
30	NCT04442269	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-ABPA-1923 2019-002619-24 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis - ClinicalTrials.gov (NCT04442269). Stand des Eintrags: 07.02.2022. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04442269	A1

31	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: 23.10.2019. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02898454	A1
32	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 300 mg Every Other Week, in Patients With Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy With Intranasal Corticosteroids - ClinicalTrials.gov (NCT02912468). Stand des Eintrags: 25.07.2019. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02912468	A1
33	NCT04678856	Sanofi (2020): EFC16723 2020-003117-35 (EudraCT Number) U1111-1246-7522 (Registry Identifier: ICTRP) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 2-part Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Uncontrolled, Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyposis (CRSsNP) - ClinicalTrials.gov (NCT04678856). Stand des Eintrags: 29.11.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04678856	A1
34	NCT03679676	Stanford University (2018): IRB-47935 5U19AI104209-07 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase 2 Randomized Controlled Trial Using Biologics to Improve Multi OIT Outcomes - ClinicalTrials.gov (NCT03679676). Stand des Eintrags: 31.08.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03679676	A1
35	NCT04596189	Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (2020): CE20.201 - Anti-IL4/IL13 Therapy With Dupilumab for Prevention of Refractory Chronic Rhinosinusitis After Endoscopic Sinus Surgery for CRSwNP - ClinicalTrials.gov (NCT04596189). Stand des Eintrags: 03.06.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04596189	A1

36	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: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01920893	A1
37	NCT04148352	Andrew J Long, PharmD (2019): IRB-52976 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab and Milk Oral Immunotherapy for the Treatment of Patients With Cow's Milk Allergy - ClinicalTrials.gov (NCT04148352). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04148352	A1
38	NCT05031455	Scripps Clinic (2021): SHUCSD06242020 - Mechanisms of Dupilumab in AERD - Effects on Aspirin Hypersensitivity Response, With a Focus on Innate Type 2 Inflammatory Responses - ClinicalTrials.gov (NCT05031455). Stand des Eintrags: 02.09.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05031455	A1
39	NCT04442256	Medical University of Vienna (2020): 2019-004889-18 - Effect of Dupilumab on ASS Intolerance and Its Mechanisms in Patients With Aspirin-exacerbated Respiratory Disease (AERD) - ClinicalTrials.gov (NCT04442256). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04442256	A1
40	NCT04200755	University of Cologne (2019): Uni-Koeln-3815 2019-002036-90 (EudraCT Number) - A Randomized, Placebo-controlled Phase IIa Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Dupilumab in Localized Scleroderma - ClinicalTrials.gov (NCT04200755). Stand des Eintrags: 18.10.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04200755	A1
41	NCT04430179	University of South Florida (2020): STUDY000808 - An Evaluation of Dupilumab in Patients With Severe Eosinophilic Chronic Sinusitis Without Nasal Polyposis - ClinicalTrials.gov (NCT04430179). Stand des Eintrags: 10.08.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04430179	A1

42	NCT03549416	UMC Utrecht (2018): 18/239 - BioDay Registry: Prospective, Observational Data Collection Regarding the Use of New Systemic Treatment Options in Patients With Atopic Diseases in Daily Practice - ClinicalTrials.gov (NCT03549416). Stand des Eintrags: 16.03.2020. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03549416	A1
43	NCT04776694	Regeneron Pharmaceuticals (2021): R668-Dupilumab - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT04776694). Stand des Eintrags: 14.06.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04776694	A4
44	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: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02260986	A1
45	NCT04959448	Regeneron Pharmaceuticals (2021): R668-cSNP-2072 EUPAS41656 (Other Identifier: ENCePP) - Assessing Long-Term Outcomes of DUPIXENT® Treatment in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (AROMA) - ClinicalTrials.gov (NCT04959448). Stand des Eintrags: 13.01.2022. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04959448	A1
46	NCT05098821	Charite University, Berlin, Germany (2021): PRI-ADD - Pattern Recognition of Immune Cells in Atopic Dermatitis Patients Receiving Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT05098821). Stand des Eintrags: 28.10.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05098821	A1
47	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: 26.08.2020. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03595488	A1
48	NCT04943744	Stanford University (2021): 58997 - Monitoring Gastrointestinal Responses In Food Oral Immunotherapy Using the Esophageal STRING Test - ClinicalTrials.gov (NCT04943744). Stand des Eintrags: 05.09.2021.	A1

		[Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04943744	
49	NCT03428646	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1762 - A Prospective Observational Study of Patients Receiving DUPIXENT® for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03428646). Stand des Eintrags: 08.09.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03428646	A4
50	NCT03992417	Sanofi (2019): OBS15990 - A Prospective Observational Study of Patients Receiving Dupixent® for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03992417). Stand des Eintrags: 07.07.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03992417	A4
51	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: 19.01.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03720470	A1
52	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: 02.02.2022. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03738397	A1
53	NCT05228041	University Hospital, Lille (2021): DRI_2021/0030 - Real Life Assessment of Biologics Efficacy in Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps - ClinicalTrials.gov (NCT05228041). Stand des Eintrags: 08.02.2022. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05228041	A1

54	NCT04345367	Pfizer (2020): B7451050 2019-004013-13 (EudraCT Number) - A PHASE 3B RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE CONTROLLED MULTI-CENTER STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF ABROCITINIB COMPARED WITH DUPILUMAB IN ADULT PARTICIPANTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - ClinicalTrials.gov (NCT04345367). Stand des Eintrags: 31.01.2022. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04345367	A1
55	NCT04895423	National Medical Research Center for Children's Health, Russian Federation (2021): 04532781 - Evaluation of the Effectiveness and Safety of Immunosuppressive and Biological Therapy of Atopic Dermatitis in Childhood - ClinicalTrials.gov (NCT04895423). Stand des Eintrags: 20.05.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04895423	A1
56	NCT05214326	Sanofi (2021): OBS17399 U1111-1269-6618 (Registry Identifier: ICTRP) - A Real-World Study to Assess the Disease Control of Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Patients Receiving Dupilumab Therapy, With Atopic Dermatitis Control Tool in Gulf Countries - ClinicalTrials.gov (NCT05214326). Stand des Eintrags: 28.01.2022. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05214326	A1
57	NCT04791319	Janssen Research & Development, LLC (2021): CR108932 2020-002587-31 (EudraCT Number) 77474462ADM2001 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) - A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-comparator-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Bermekimab (JNJ-77474462) for the Treatment of Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04791319). Stand des Eintrags: 26.01.2022. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04791319	A1
58	NCT04195698	AbbVie (2019): M19-850 2019-001227-12 (EudraCT Number) - A Phase 3b, Open-Label Treatment Extension Study of Upadacitinib For the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Completed Treatment in Study M16-046 - ClinicalTrials.gov (NCT04195698). Stand des Eintrags:	A1

		02.09.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04195698	
59	NCT03983460	Association pour la Recherche Clinique et Immunologique (2019): 18082A0002 - Dupilumab Impact on Skin Resident Memory T Cells - ClinicalTrials.gov (NCT03983460). Stand des Eintrags: 24.03.2020. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03983460	A1
60	NCT04878770	Erasmus Medical Center (2021): MEC-2019-0568 2019-003247-30 (EudraCT Number) - Use of the NMF Biomarker as Predictive Diagnostic for Effective Use of Cyclosporine and Dupilumab in the Treatment of Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT04878770). Stand des Eintrags: 18.08.2021. [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04878770	A1
EU-CTR			
61	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: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003317-25	A4
62	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: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004940-36	A1

63	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: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003856-19	A4
64	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: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002134-23	A4
65	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: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001572-22	A1
66	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: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000856-16	A1

67	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: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001573-40	A1
68	2020-001217-20	Sanofi Aventis Recherche & Developpement (2020): LPS16677 - A phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study of the effect of dupilumab on sleep disturbance in patients with uncontrolled persistent asthma - EU-CTR (2020-001217-20). [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001217-20	A1
69	2019-002742-20	Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2020): R668-AS-1903 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Exercise Capacity in Patients with Moderate-to-Severe Asthma - EU-CTR (2019-002742-20). [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002742-20	A1
70	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): LPS15834 - Randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effect of dupilumab on airway inflammation through assessments of lung function, mucus plugging and other lung imaging parameters in patients with asthma - EU-CTR (2019-004647-74). [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004647-74	A1

71	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: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003289-29	A1
72	2019-002619-24	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2020): R668-ABPA-1923 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis - EU-CTR (2019-002619-24). [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002619-24	A1
73	2021-000829-27	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2021): LPS16747 - A randomized, double-blind, head-to-head comparison of dupilumab versus omalizumab in severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) and comorbid asthma patients - EU-CTR (2021-000829-27). [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000829-27	A1

74	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: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003101-42	A1
75	2020-003117-35	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2020): EFC16723 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-part study to evaluate the efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled, chronic rhinosinusitis without nasal polyposis (CRSsNP) - EU-CTR (2020-003117-35). [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003117-35	A1
76	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: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001314-10	A1
77	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: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001803-35	A1

78	2021-002089-42	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2021): R1908-1909-ALG-2102 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Cat-Allergic Patients with Allergic Rhinitis Who Live with a Cat to Assess the Efficacy and Safety of Anti-Fel d 1 Antibodies during Natural Cat Exposure in the Home - EU-CTR (2021-002089-42). [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002089-42	A1
79	2018-003456-20	Division of Allergy, Immunology, and Transplantation; National Institute of Allergy and Infectious Disease (2019): ITN084AD - Grass Pollen Sublingual Tablet Immunotherapy plus Dupilumab for Induction of Tolerance in Adults with Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis. - EU-CTR (2018-003456-20). [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003456-20	A1
80	2019-002847-62	Marinomed Biotech AG (2019): TCS_19_02 - Clinical evaluation of two different dosage groups of Tacrosolv over 8 days with once daily administration in a placebo controlled cross-over design to evaluate safety and efficacy in patients suffering from grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis in the Vienna Challenge Chamber. - EU-CTR (2019-002847-62). [Zugriff: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002847-62	A1

81	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: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000215-22	A1
82	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: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001324-19	A1
83	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: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023176-12	A1

84	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: 10.02.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000056-18	A1
ICTRP			
85	NCT05036733	University of Michigan (2021): HUM00196809 - Effects of IL-4R-alpha Inhibition (Dupixent) Inhibition On The Respiratory Microbiome And Immunologic Correlates In Patients With Severe Asthma - WHO ICTRP (NCT05036733). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05036733	A4
86	NCT04998604	Sanofi (2021): 2021-000829-27 LPS16747 U1111-1255-4713 - A Randomized, Double-blind, Head-to-head Comparison of Dupilumab Versus Omalizumab in Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP) and Comorbid Asthma Patients - WHO ICTRP (NCT04998604). Stand des Eintrags: 01.10.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04998604	A1
87	JPRN-jRCT2041210042	Tanaka Tomoyuki (2021): 2017-003317-25 NCT03560466 - 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 (JPRN-jRCT2041210042). Stand des Eintrags: 02.08.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210042	A4

88	2021-000829-27	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2021): LPS16747 - A randomized, double-blind, head-to-head comparison of dupilumab versus omalizumab in severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) and comorbid asthma patients - EVEREST - WHO ICTRP (2021-000829-27). Stand des Eintrags: 02.07.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000829-27-ES	A1
89	2021-000829-27	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2021): 2021-000829-27-DE LPS16747 - A randomized, double-blind, head-to-head comparison of dupilumab versus omalizumab in severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) and comorbid asthma patients - WHO ICTRP (2021-000829-27). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000829-27-HU	A1
90	2021-000829-27	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2021): 2021-000829-27-DE LPS16747 - A randomized, double-blind, head-to-head comparison of dupilumab versus omalizumab in severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) and comorbid asthma patients - WHO ICTRP (2021-000829-27). Stand des Eintrags: 02.10.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000829-27-CZ	A1
91	2021-000829-27	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2021): LPS16747 - A randomized, double-blind, head-to-head comparison of dupilumab versus omalizumab in severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) and comorbid asthma patients - WHO ICTRP (2021-000829-27). Stand des Eintrags: 02.08.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000829-27-DE	A1
92	JPRN-UMIN000044672	Comparative efficacy and safety of tezepelumab and dupilumab by thresholds of type 2 inflammatory biomarkers in patients with inadequately controlled asthma: a systematic review and network meta-analysis	A4

93	NCT04959448	Regeneron Pharmaceuticals (2021): EUPAS41656 R668-cSNP-2072 - Assessing Long-Term Outcomes of DUPIXENT® Treatment in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis (AROMA) - WHO ICTRP (NCT04959448). Stand des Eintrags: 01.11.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04959448	A1
94	NCT04869436	Lawson Health Research Institute (2021): 3618 - The 'Real World' Olfactory Outcomes Treating Nasal Polyposis With Dupilumab - WHO ICTRP (NCT04869436). Stand des Eintrags: 02.08.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04869436	A1
95	JPRN-jRCT2031200441	Administrator Clinical Trials (2021): - A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB IN ADULT AND ADOLESCENT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC HAND AND FOOT DERMATITIS - Liberty-AD-HAFT - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031200441). Stand des Eintrags: 01.07.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200441	A1
96	NCT04776694	Regeneron Pharmaceuticals (2021): R668-Dupilumab - Compassionate Use of Dupilumab - WHO ICTRP (NCT04776694). Stand des Eintrags: 02.06.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04776694	A4
97	NCT04743791	Sally E. Wenzel MD (2021): STUDY20020131 - A Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study Designed to Assess the Change in Mucociliary Clearance After 12 Weeks of Treatment With Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Asthma - WHO ICTRP (NCT04743791). Stand des Eintrags: 06.12.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04743791	A1

98	2020-002587-31	Janssen-Cilag International NV (2020): 77474462ADM2001 NCT04791319 - A Phase 2b, Multicenter, Randomized, Placebo- and Active-comparator-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Bermekimab (JNJ-77474462) for the Treatment of Participants with Moderate to Severe Atopic Dermatitis - GENESIS - WHO ICTRP (2020-002587-31). Stand des Eintrags: 02.07.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002587-31-DE	A2
99	JPRN-jRCT2031200275	Tanaka Tomoyuki (2020): 2020-002601-26 NCT04678882 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, parallelgroup study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of dupilumab compared to placebo in Japanese patients with atopic dermatitis aged 6 months to - WHO ICTRP (JPRN-jRCT2031200275). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200275	A1
100	NCT04665141	Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra (2020): BIO-ALER-2021-01 - Similarities and Differences of Biological Therapies for Severe Asthma. - WHO ICTRP (NCT04665141). Stand des Eintrags: 03.05.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04665141	A4
101	NCT04600362	Technische Universität München (2020): SGZ-2018-12012 - An Investigator-initiated, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study of Dupilumab to Demonstrate Efficacy in Subjects With Nummular Eczema - WHO ICTRP (NCT04600362). Stand des Eintrags: 02.03.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04600362	A1
102	JPRN-UMIN000041915	National Hospital Organization Tokyo National Hospital (2020): - Identification of biomarkers that predict responsiveness to Dupilumab among severe asthma - Biomarker for Dupilumab - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000041915). Stand des Eintrags: 01.10.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041915	A1

103	NCT04550962	Sanofi (2020): OBS16688 - PRospEctiVe charactErization of Asthma Patients Treated With DupilumAb in reaL World Setting - WHO ICTRP (NCT04550962). Stand des Eintrags: 06.12.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04550962	A1
104	2019-003162-41	Technische Universität München, Fakultät für Medizin (2020): SGZ-2018-12012 - An investigator-initiated, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study of Dupilumab to demonstrate efficacy in subjects with nummular eczema - WHO ICTRP (2019-003162-41). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003162-41-DE	A1
105	NCT04502966	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2020): 2018-003456-20 DAIT ITN084AD NIAID CRMS ID#: 38629 - Grass Pollen Sublingual Tablet Immunotherapy Plus Dupilumab for Induction of Tolerance in Adults With Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis (ITN084AD) - WHO ICTRP (NCT04502966). Stand des Eintrags: 01.06.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04502966	A1
106	NCT04502862	Sanofi (2020): 2020-001217-20 LPS16677 U1111-1249-6054 - A Phase 4, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, Parallel-group Study of the Effect of Dupilumab on Sleep Disturbance in Patients With Uncontrolled Persistent Asthma - WHO ICTRP (NCT04502862). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04502862	A1
107	2020-001217-20	Sanofi Aventis Recherche & Developpement (2020): 2020-001217-20-DE LPS16677 - A phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study of the effect of dupilumab on sleep disturbance in patients with uncontrolled persistent asthma - MORPHEO - WHO ICTRP (2020-001217-20). Stand des Eintrags: 01.11.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001217-20-GB	A1

108	2020-001217-20	Sanofi Aventis Recherche & Developpement (2020): LPS16677 - A phase 4, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study of the effect of dupilumab on sleep disturbance in patients with uncontrolled persistent asthma - MORPHEO - WHO ICTRP (2020-001217-20). Stand des Eintrags: 02.10.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001217-20-DE	A1
109	NCT04442269	Regeneron Pharmaceuticals (2020): 2019-002619-24 R668-ABPA-1923 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis - WHO ICTRP (NCT04442269). Stand des Eintrags: 01.03.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04442269	A1
110	NCT04417894	Regeneron Pharmaceuticals (2020): 2019-003088-22 R668-AD-1924 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel- Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Moderate-to-Severe Atopic Hand and Foot Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04417894). Stand des Eintrags: 07.06.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04417894	A1
111	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): 2019-004647-74-PT LPS15834 - Randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effect of dupilumab on airway inflammation through assessments of lung function, mucus plugging and other lung imaging parameters in patients with asthma - VESTIGE - WHO ICTRP (2019-004647-74). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-FR	A1

112	NCT04400318	Sanofi (2020): LPS15834 U1111-1238-4679 - Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Airway Inflammation Through Assessments of Lung Function, Mucus Plugging and Other Lung Imaging Parameters in Patients With Asthma - WHO ICTRP (NCT04400318). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04400318	A1
113	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): 2019-004647-74-GB LPS15834 - Randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effect of dupilumab on airway inflammation through assessments of lung function, mucus plugging and other lung imaging parameters in patients with asthma - VESTIGE - WHO ICTRP (2019-004647-74). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-ES	A1
114	NCT04380038	University of Virginia (2020): HSR200039 - Viral Infection in Asthma (VIA) Study - WHO ICTRP (NCT04380038). Stand des Eintrags: 01.11.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04380038	A1
115	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): 2019-004647-74-GB LPS15834 - Randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effect of dupilumab on airway inflammation through assessments of lung function, mucus plugging and other lung imaging parameters in patients with asthma - VESTIGE - WHO ICTRP (2019-004647-74). Stand des Eintrags: 08.10.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-PT	A1
116	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): 2019-004647-74-GB LPS15834 - Randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effect of dupilumab on airway inflammation through assessments of lung function, mucus plugging and other lung imaging parameters in patients with asthma - VESTIGE - WHO ICTRP (2019-004647-74). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-DK	A1

117	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): 2019-004647-74-GB LPS15834 - Randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effect of dupilumab on airway inflammation through assessments of lung function, mucus plugging and other lung imaging parameters in patients with asthma - VESTIGE - WHO ICTRP (2019-004647-74). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-SE	A1
118	NCT04430179	University of South Florida (2020): STUDY000808 - An Evaluation of Dupilumab in Patients With Severe Eosinophilic Chronic Sinusitis Without Nasal Polyposis - WHO ICTRP (NCT04430179). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430179	A1
119	2019-004647-74	Sanofi-Aventis Groupe (2020): LPS15834 - Randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effect of dupilumab on airway inflammation through assessments of lung function, mucus plugging and other lung imaging parameters in patients with asthma - VESTIGE - WHO ICTRP (2019-004647-74). Stand des Eintrags: 01.11.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004647-74-GB	A1
120	NCT04345367	Pfizer (2020): 2019-004013-13 B7451050 - A PHASE 3B RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE CONTROLLED MULTI-CENTER STUDY ASSESSING THE EFFICACY AND SAFETY OF ABROCITINIB COMPARED WITH DUPILUMAB IN ADULT PARTICIPANTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - WHO ICTRP (NCT04345367). Stand des Eintrags: 01.09.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04345367	A1

121	NCT04287608	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-AD-1884 - Observational Study of Conjunctivitis in the Setting of DUPIXENT® Treatment for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT04287608). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04287608	A1
122	NCT04287621	Regeneron Pharmaceuticals (2020): R668-AS-1885 - Registry of Asthma Patients Initiating DUPIXENT® (RAPID) - WHO ICTRP (NCT04287621). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04287621	A5
123	2019-001561-32	University Medical Center Groningen (2020): 201900237 - Dupilumab in adults with severe chronic hand eczema with an inadequate response or intolerance to alitretinoin: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof of concept efficacy study - WHO ICTRP (2019-001561-32). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001561-32-NL	A1
124	NCT04206553	Regeneron Pharmaceuticals (2019): 2019-003520-20 R668-BP-1902 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult Patients With Bullous Pemphigoid - WHO ICTRP (NCT04206553). Stand des Eintrags: 02.10.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04206553	A1
125	NCT04203797	Regeneron Pharmaceuticals (2019): 2019-002742-20 R668-AS-1903 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Effect of Dupilumab on Exercise Capacity in Patients With Moderate-to-Severe Asthma - WHO ICTRP (NCT04203797). Stand des Eintrags: 07.09.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04203797	A1

126	JPRN-UMIN000038873	Sagamihara National Hospital (2019): - Study of dupilumab administration for refractory adulthood asthma - Study of dupilumab administration for refractory adulthood asthma - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000038873). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038873	A1
127	JPRN-UMIN000038675	Keio University (2019): - Observation of changes in ocular findings before and after the use of the IL-4 and 13 antibody preparation dupilumab - dupilumab - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000038675). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000038675	A1
128	NCT04173442	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AD-1639 - Post-Authorization Safety Study to Monitor Pregnancy and Infant Outcomes Following Administration of Dupilumab During Planned or Unexpected Pregnancy in North America - WHO ICTRP (NCT04173442). Stand des Eintrags: 01.08.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173442	A1
129	2018-003456-20	Division of Allergy, Immunology, and Transplantation; National Institute of Allergy and Infectious Disease (2019): ITN084AD - Grass Pollen Sublingual Tablet Immunotherapy plus Dupilumab for Induction of Tolerance in Adults with Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis. - GRADUATE - WHO ICTRP (2018-003456-20). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003456-20-GB	A1
130	NCT04022447	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2019): HAO 18053 - Dupilumab Effectiveness in Severe Asthma: a Cohort Study From a Nationwide Early Access - WHO ICTRP (NCT04022447). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04022447	A4

131	NCT03992417	Sanofi (2019): OBS15990 - A Prospective Observational Study of Patients Receiving Dupixent® for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03992417). Stand des Eintrags: 02.07.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992417	A4
132	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: 02.08.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036992	A4
133	2019-001220-35	CHU de Toulouse (2019): RC31-19-0045 - A randomized double-blinded pilot study of the efficacy and safety of dupilumab versus placebo in patients with Netherton syndrome - NS-Dupi - WHO ICTRP (2019-001220-35). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001220-35-FR	A1
134	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: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036337	A1
135	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: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036256	A4

136	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: 02.09.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03884842	A1
137	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: 02.11.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/01/016928	A1
138	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: 08.11.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03782532	A1
139	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 (2018-002830-19). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002830-19-FR	A1
140	NCT03738397	AbbVie (2018): 2018-002264-57 M16-046 - 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 - WHO ICTRP (NCT03738397). Stand des Eintrags: 01.07.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03738397	A1

141	NCT03736967	Regeneron Pharmaceuticals (2018): 2018-001543-30 R3500-AD-1798 - 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 - WHO ICTRP (NCT03736967). Stand des Eintrags: 02.03.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03736967	A1
142	NCT03720470	Pfizer (2018): 2018-002573-21 B7451029 COMPARE - 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 - WHO ICTRP (NCT03720470). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03720470	A1
143	NCT03694158	Boston Children's Hospital (2018): P00029072 U01AI143514 - Effect of IL-4RaR576 Polymorphism on Response to Dupilumab in Asthma, a Genotype-stratified, Randomized, Placebo- Controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03694158). Stand des Eintrags: 01.11.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03694158	A1
144	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 DERMATITIS PATIENTS - WHO ICTRP (2018-003642-17). Stand des Eintrags: 02.11.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2018-003642-17-AT	A1

145	JPRN-JapicCTI-184089	Sanofi K.K. (2018): 2017-002134-23 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 - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184089). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184089	A4
146	NCT03633617	Regeneron Pharmaceuticals (2018): 2018-000844-25 R668-EE-1774 - A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Eosinophilic Esophagitis (EoE) - WHO ICTRP (NCT03633617). Stand des Eintrags: 01.04.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633617	A1
147	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 (2017-001262-25). Stand des Eintrags: 02.07.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001262-25-DE	A1
148	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: 02.10.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03620747	A1

149	2017-004458-41	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-01 - 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. - WHO ICTRP (2017-004458-41). Stand des Eintrags: 08.10.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004458-41-DE	A1
150	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: 07.09.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032807	A4
151	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-LTS12551Clinical Trial - WHO ICTRP (2017-002134-23). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002134-23-FR	A4
152	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: 06.12.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03560466	A4

153	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-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: 01.12.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03387852	A2
154	NCT03428646	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1762 - A Prospective Observational Study of Patients Receiving DUPIXENT® for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03428646). Stand des Eintrags: 02.09.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03428646	A4
155	NCT03345914	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2016-004997-16 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 - WHO ICTRP (NCT03345914). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03345914	A1
156	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): 107969 2016-004997-16-CZ R668-AD-1652 - A randomized study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered with topical corticosteroids in patients >6 to - WHO ICTRP (2016-004997-16). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004997-16-DE	A1
157	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): 107969 R668-AD-1652 - A randomized study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered with topical corticosteroids in patients =6 to - WHO ICTRP (2016-004997-16). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004997-16-CZ	A1

158	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 Allergic Asthma - WHO ICTRP (NCT03112577). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112577	A1
159	NCT03346434	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2016-000955-28 R668-AD-1539 - A Phase 2/3 Study Investigating the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dupilumab in Patients Aged =6 Months to - WHO ICTRP (NCT03346434). Stand des Eintrags: 01.10.2021. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03346434	A1
160	NCT03020810	Sally E. Wenzel MD (2017): PRO16120334 - Dupilumab Compassionate Use Study - WHO ICTRP (NCT03020810). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03020810	A4
161	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: 01.12.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02573233	A1
162	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: 01.12.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02528214	A1

163	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 (2015-001573-40). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001573-40-NL	A1
164	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 (2015-001572-22). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001572-22-DE	A1
165	2015-001396-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): 107969 NCT02612454 R668-AD-1434 - An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients =6 months to - WHO ICTRP (2015-001396-40). Stand des Eintrags: 06.07.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001396-40-HU	A1
166	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: 01.12.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414854	A1
167	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 (2014-004940-36). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004940-36-GB	A1

168	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: 01.12.2020. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02134028	A4
169	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 (2013-003856-19). Stand des Eintrags: 01.12.2019. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003856-19-ES	A4
170	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 (2013-000856-16). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000856-16-IT	A1
171	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: 09.02.2022]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01312961	A1

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-107 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-107 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VOYAGE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern von 6 bis <12 Jahren, die an unkontrolliertem, persistierendem Asthma leiden • Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Dupilumab • Untersuchung der Wirkung von Dupilumab auf patientenberichtete Endpunkte, einschließlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Untersuchung der systemischen Exposition und dem Auftreten von neutralisierenden Antikörpern gegen Dupilumab • Untersuchung der Auswirkung von Dupilumab auf die Immunantwort nach Impfungen bei Kindern
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte, kontrollierte und doppelblinde Studie mit parallelen Behandlungsgruppen • Zuteilungsverhältnis 2:1 (Intervention:Vergleichsarm)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>10. März 2017</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verblindung der Ergebnisse der FeNO-Messung wurde aufgehoben • Aufnahme des Ausschlusskriteriums 27, um das Intervall zwischen einer Lebendimpfung oder einer attenuierten Impfung und der Gabe von Dupilumab in Konsistenz mit anderen Dupilumab-Studien zu definieren • Diverse redaktionelle Anpassungen <p>02. Februar 2018 (Brasilien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzende Anmerkungen im Zusammenhang mit Gelbfieber-Ausbruch <p>18. Juni 2018</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Stichprobengröße basierend auf den Studienergebnissen mit Jugendlichen/Erwachsenen • Anpassung des letztmöglichen Datums für Blutprobenentnahme von Woche 48 auf Woche 50 • Anpassung der Neutrophilenzahl, die eine Neutropenie definiert, gemäß den Grenzwerten für eine pädiatrische Population (< 1000/mm³) • Aufnahme einer Definition für die Häufigkeit der Anwendung von Bedarfsmedikation zu Baseline • Diverse redaktionelle Anpassungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>18. Oktober 2019</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Definition der Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse: an Stelle der Population mit unkontrolliertem, persistierendem Asthma tritt die Population der Patienten mit entweder einer Eosinophilenzahl von $\geq 0,3$ Giga/l oder die Population der Patienten mit Asthma mit Typ-2-Inflammation • Anpassung der Stichprobengröße in Hinblick auf die neu definierten Analysepopulationen • Streichung der Vorgaben bzgl. der Zahl einzuschließender Patienten mit mittlerer ICS-Dosierung bzw. Patienten mit einer Eosinophilenzahl von < 150 Zellen/μl • Diverse redaktionelle Anpassungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kinder zwischen 6 und < 12 Jahren, mit einer ärztlichen Diagnose eines persistierenden Asthmas seit ≥ 12 Monaten vor dem Screening, basierend auf der Anamnese, einer Untersuchung und Lungenfunktionsparametern entsprechend der Leitlinie der Global Initiative for Asthma (GINA) 2015, und folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestehende Therapie mit einem mitteldosierten ICS und einer zweiten Medikation (d. h. LABA, LTRA, LAMA oder Methylxanthinen) oder einer Monotherapie mit einem hochdosierten ICS oder ein hochdosiertes ICS mit einer zweiten Medikation seit ≥ 3 Monaten mit einer stabilen Dosis seit ≥ 1 Monat vor der ersten Screening-Visite (Dosisdefinitionen nach Studienprotokoll, Appendix A) ○ Prä-Bronchodilatator-Einsekundenkapazität (FEV_1) ≤ 95 % des FEV_1-Sollwertes oder Verhältnis des Prä-Bronchodilatator-FEV_1 zur forcierten Vitalkapazität (FVC) $< 0,85$ zum Screening und zur Baseline-Visite ○ Reversibilität des FEV_1 von mindestens 10 % nach Gabe von 200 bis 400 μg (2 bis 4 Sprühstöße aus einem Dosierinhalator) Albuterol/Salbutamol oder 45 bis 90 μg (2 bis 4 Sprühstöße aus einem Dosierinhalator) Levalbuterol/Levosalbutamol vor der Randomisierung (bis zu drei Versuche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>während einer Visite mit maximal 12 Sprühstößen, falls toleriert, sind erlaubt) (Messung zur Erfüllung dieses Kriteriums an maximal drei Visiten während des Screenings/vor Randomisierung. Eine dokumentierte Reversibilität oder ein positiver Hyper-Reagibilitätstest auf Methacholin innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Screening-Visite wird akzeptiert)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Auftreten eines der folgenden Ereignisse innerhalb von 1 Jahr vor der ersten Screening-Visite: <ul style="list-style-type: none"> a) mindestens eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (SCS, oral oder parenteral) nach Verschreibung durch einen Arzt aufgrund sich verschlechternden Asthmas oder b) Hospitalisierung oder Besuch der Notaufnahme aufgrund sich verschlechternden Asthmas ○ Belege für unkontrolliertes Asthma mit Erfüllung eines der folgenden Kriterien während der 4-(±1)-wöchigen Screening-Periode: <ul style="list-style-type: none"> a) Wert von $\geq 1,5$ für den Asthma Control Questionnaire – Interviewer Administered (ACQ-IA) ACQ-5-Score an mindestens einem Tag der Screening-Periode, einschließlich Visite 2 b) Anwendung von Reliever-Medikation (d. h. Albuterol, Salbutamol, Levalbuterol, Levosalbutamol), ausgenommen der Anwendung zur Vorbeugung von aktivitätsbedingtem Bronchospasmus, an 3 oder mehr Tagen der Woche während mindestens einer Woche der Screening-Periode c) Nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma mit Notwendigkeit der Anwendung von Reliever-Medikation mindestens einmal während der Screening-Periode d) Asthmasymptomatik an mindestens 3 Tagen der Woche während mindestens einer Woche während der Screening-Periode <ul style="list-style-type: none"> ● Willens und in der Lage, die Studienvisiten und studienbezogene Aktivitäten durchzuführen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Fähigkeit der Eltern/Betreuungspersonen, die Anforderungen der Studie zu verstehen • Schriftliche Einverständniserklärung <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter <6 oder ≥ 12 Jahre • Körpergewicht <16 kg • Zusätzliche chronische Lungenerkrankung (zystische Fibrose, bronchopulmonale Dysplasie etc.) mit möglicher Einschränkung der Lungenfunktion • Lebensbedrohliches Asthma (z. B. mit Notwendigkeit der Intubation) in der Vorgeschichte • Komorbiditäten, welche die Untersuchung der Intervention beeinträchtigen • Vorgeschichte einer bösartigen Erkrankung • Unfähigkeit, den Studienprozeduren zu folgen (z. B. aufgrund von Sprachproblemen oder psychischen Einschränkungen) • Gegen IgE gerichtete Therapie (Omalizumab) innerhalb von 130 Tagen vor Visite 1 oder eine andere biologische Therapie/immunsuppressive Therapie zur Behandlung einer entzündlichen Erkrankung oder eine Autoimmunerkrankung (z. B. rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, systemischer Lupus Erythematodes oder andere Erkrankungen) innerhalb von 2 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Visite 1, je nach dem, was länger ist. • Beginn einer Hyposensibilisierung innerhalb von 3 Monaten vor Visite 1 oder Dosisanpassung innerhalb von 1 Monate vor Visite 1 oder geplante Initiierung einer Hyposensibilisierung oder geplante Dosisanpassung während der Screening-Periode oder während der randomisierten Behandlungsphase • Behandlung mit einem anderen Antikörper im Rahmen einer klinischen Studie innerhalb von weniger als fünf Halbwertszeiten des Antikörpers vor Visite 1. Im Falle einer unbekanntem Halbwertszeit muss die Behandlung mindestens 6 Monate zurückliegen. Der minimale Abstand zur Behandlung mit einer anderen (nicht biologischen) Intervention muss 30 Tage vor Visite 1 betragen. • Patienten, die mit nicht erlaubten Therapien behandelt werden (Abschnitt 8.8.1 des Protokolls) • Patienten, die bereits im Rahmen einer Studie mit Dupilumab behandelt wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die mit Studienpersonal verwandt sind oder deren Betreuungsperson mit Studienpersonal verwandt sind • Nichteinhalten der notwendigen Hintergrundtherapie (d. h. mitteldosierte ICS und eine zweite Medikation, hochdosierte ICS alleine oder hochdosierte ICS mit zweiter Medikation) während der Screening-Periode, definiert als Einnahme von < 80 % der verschriebenen Dosen während der Screening-Periode. • Patienten, die mit SCS oder hochwirksamen topischen Kortikosteroiden aus anderen Gründen als Asthma innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Screening-Visite oder während der randomisierten Behandlungsphase behandelt wurden. • Patienten mit klinisch relevanten renalen, hepatischen, kardiovaskulären, metabolischen, neurologischen, hämatologischen, ophthalmologischen, respiratorischen, gastrointestinalen, zerebrovaskulären oder anderen Erkrankungen die nach Meinung des Prüfarztes der Studienteilnahme entgegenstehen oder eine Behandlung benötigt, die mit der Studienteilnahme unvereinbar ist. Beispiele schließen ein: unkontrollierter Diabetes, aktive Hepatitis, aktive oder latente Tuberkulose, Bronchiektasen. Patienten mit aktiver Tuberkulose, latenter unbehandelter Tuberkulose oder unvollständig therapierter Tuberkulose in der Vorgeschichte werden ausgeschlossen, außer die ausreichende Behandlung und Eignung zur Studienteilnahme wird von einem Spezialisten bestätigt. Tuberkulostestung wird entsprechend den lokalen Regularien durchgeführt. • Bei weiblichen Patienten nach der Menarche (vor Studienbeginn oder während der Studie): <ul style="list-style-type: none"> ○ Positiver Schwangerschaftstest ○ Sexuell aktiv und keine Anwendung etablierter Verhütungsmethoden • Diagnose einer aktiven Infektion mit Parasiten (Helminthen), angenommenes hohes Risiko einer parasitären Infektion, außer eine klinische und ggf. laborchemische Untersuchung hat eine aktive Infektion vor Randomisierung ausgeschlossen. • HIV-Infektion in der Vorgeschichte oder serologischer HIV-Nachweis zu Visite 1. • Bekannte oder vermutete Immunsuppression, einschließlich einer Vorgeschichte mit invasiven opportunistischen Infektionen (z. B. Histoplasmose, Listeriose, Coccidioimycose, Pneumozystose oder Apsergillose) trotz Ausheilung der Infektion, oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ungewöhnlich häufige und lang anhaltende Infektionen nach Meinung des Prüfarztes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute oder chronische Infektion mit notwendiger systemischer Behandlung mit antibiotischen, antiviralen, antimykotischen, antiparasitären oder antiprotozoischen Wirkstoffen innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 oder während der Screening-Periode, signifikante virale Infektion innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 oder während der Screening-Periode die möglicherweise nicht antiviral behandelt wurde (z. B. Influenza, die nur symptomatisch behandelt wird). • Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung oder Patienten mit immunsuppressiver Therapie einer Autoimmunerkrankung (z. B. juvenile idiopathische Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, systemischer Lupus Erythematodes) oder Patienten mit hohen Titern von Autoantikörpern zum Screening, die unter Verdacht stehen, ein hohes Risiko zu haben, eine Autoimmunerkrankung zu entwickeln. • Patienten mit systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen auf biologische Arzneimittel außer lokalen Infusionsreaktionen in der Vorgeschichte. • 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. • Hinweise auf Leberschäden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinisch bedeutsame und aktive hepatobiliäre Erkrankung oder ○ Erhöhte Transaminasen (ALAT, ASAT über dem dreifachen oberen Normwert). • Abweichende Laborbefunde zum Screening: <ul style="list-style-type: none"> ○ Creatin-Phosphokinase > 3facher oberer Normwert ○ Thrombozyten < 100 000 Zellen/mm³ ○ Eosinophile > 1500 Zellen/mm³ • Erhalt eines (attenuierten) Lebendimpfstoffs innerhalb von 4 Wochen vor der Baseline-Visite
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde an 90 Zentren in 17 Ländern durchgeführt:</p> <p>Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Chile, Kolumbien, Ungarn, Italien, Litauen, Mexiko, Polen, Russland, Südafrika, Spanien, Türkei, Ukraine, USA</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder	<p>Intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Kinder mit einem Körpergewicht ≤ 30 kg zur Randomisierung: 100 mg Dupilumab als subkutane

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Gruppe und zur Administration etc.	<p>Injektion in einer 150 mg/ml Fertigspritze alle zwei Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Kinder mit einem Körpergewicht > 30 kg zur Randomisierung: 200 mg Dupilumab in einer 175 mg/ml Fertigspritze alle zwei Wochen. <p>Vergleichstherapie</p> <p>Placebo in einer der Intervention entsprechenden Dosierung in einer Fertigspritze.</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"> • Jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen während der 52-wöchigen, placebokontrollierten Behandlungsphase. <p>Eine schwere Asthmaexazerbation ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anwendung von systemischen Kortikosteroiden für ≥ 3 Tage oder ○ Hospitalisierung oder Besuche der Notaufnahme aufgrund des Asthmas, Notwendigkeit zur Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Prä-Bronchodilatator-FEV1 gegenüber Baseline zu Woche 12 • Veränderung des Prä-Bronchodilatator-FEV1 gegenüber Baseline zu Woche 2, 4, 8, 24, 36, 52 und zu den anderen Messzeitpunkten • Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52-wöchigen Behandlungsphase • Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis während der 52-wöchigen Behandlungsphase. Ein LOAC-Ereignis ist definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 6 zusätzliche Sprühstöße von Salbutamol/Albuterol oder Levosalbutamol/Levalbuterol innerhalb einer Periode von 24 Stunden (im Vergleich zu Baseline) innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Tagen ○ Erhöhung der ICS-Dosis um den Faktor 4 (ggü. der Dosis zu Visite 2) ○ Verringerung des Peak-Flow um ≥ 30 % an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ○ Auftreten schwerer Exazerbationen • Veränderung weiterer Lungenfunktionsparameter zum Baseline-Wert (absoluter und relativer FEV1, PEF morgens und abends, FVC, FEF 25-75 %, Post-Bronchodilatator-FEV1) zu Woche 2, 4, 8, 12, 24, 36, 52 und den anderen Messzeitpunkten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Auswirkung von Dupilumab auf die Nutzung von Gesundheitsleistungen • Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 2, 4, 8, 12, 24, 26 und 52 sowie anderen Zeitpunkten von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Asthma Symptom Numerical Rating Scale (NRS) Score (morgens und abends) ○ ACQ-IA ○ Anwendung von Reliever-Medikation ○ Häufigkeit nächtlichen Erwachens aufgrund von Asthmasymptomen mit Notwendigkeit der Anwendung von Reliever-Medikation • Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 12, 24, 36, 52, 64 von <ul style="list-style-type: none"> ○ Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities-Interviewer Administered (PAQLQ(S)-IA) für Kinder ≥ 7 bis <12 Jahre zur Randomisierungs-Visite 2. <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
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>Ursprüngliche Berechnung der Stichprobengröße</p> <p>Die Stichprobengröße wurde bezogen auf den primären Endpunkt (jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen zu Woche 52) geschätzt. Angenommen wurde eine negative Binomialverteilung mit einem Dispersionsparameter von 1,5 und einer Rate für Placebo von 1,0.</p> <p>Um eine relative Risikoreduktion von 50 % mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und einer Power von 90 % bei einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 zu detektieren, sind 294 Patienten notwendig. Angenommen wurde hierbei eine Abbruchrate von 20 % pro Jahr.</p> <p>Berechnung der Stichprobengröße zum Amendment am 18. Juni 2018</p> <p>Die Stichprobengröße wurde bezogen auf den primären Endpunkt (jährliche Rate schwerer Asthmaexazerbationen zu Woche 52) geschätzt. Angenommen wurde eine negative</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Binomialverteilung mit einem Dispersionsparameter von 1,5 und einer Rate für Placebo von 1,0.</p> <p>Um eine relative Risikoreduktion von 42,5 % mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und einer Power von 90 % bei einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 zu detektieren, sind 471 Patienten notwendig. Angenommen wurde hierbei eine Abbruchrate von 20 % pro Jahr.</p> <p>Die veränderte angenommene Effektstärke ergibt sich aus den Ergebnissen der Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen.</p> <p>Berechnung der Stichprobengröße zum Amendment am 18. Oktober 2019</p> <p>In Folge der Definition von Analysepopulationen gemäß der Zulassung für Jugendliche/Erwachsene wurde die für die jeweilige Population benötigte Stichprobengröße neu berechnet.</p> <p>Für die Population mit Asthma mit Typ-2-Inflammation wurde eine negative Binomialverteilung mit einem Dispersionsparameter von 1,5 und einer Rate für Placebo von 0,7 angenommen. Um eine relative Risikoreduktion von 54 % mit einer 94 % Power und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu detektieren, werden für diese Population 345 Patienten benötigt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen vorgesehen.
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)	Es erfolgte eine permutierte Block-Randomisierung. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ICS-Dosis (mitteldosiert vs. hochdosiert) und der Eosinophilen-Zahl (< 300 Zellen/ μ l vs. \geq 300 Zellen/ μ l) zum Zeitpunkt des Screenings und nach der Region.
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	Intervention und Placebo waren nicht unterscheidbar und lediglich mit einer Behandlungs-Kit-Nummer versehen. Die Zuteilung des Behandlungskits erfolgte per IWRS/IVRS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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 und Gruppenzuteilung erfolgte mittels eines IVRS/IWRS.
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?	Sowohl Patienten als auch das Studienpersonal waren verblindet. Die Beurteilung der Zielgrößen erfolgte verblindet. Die Verblindung war durch die Ununterscheidbarkeit von Placebo und Intervention sichergestellt. Patienten und Studienpersonal waren nicht in Bezug auf die Dosis verblindet, da sich das Volumen in den Fertigspritzen unterschied.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäres Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> Das primäre Zielkriterium wird mit Hilfe eines negativen binomialen Regressionsmodell analysiert. Dabei werden das Alter, Gewicht zu Baseline, die Region, Eosinophilenzahl, FeNO-Werte, ICS-Dosis und die Zahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn als Kovariate berücksichtigt. <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <p>MMRM-Analyse für folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des FEV1 zu Baseline Veränderung des ACQ, PAQLQ(S)-IA, Asthma Numerical Rating Scale und andere patientenberichtete Endpunkte <p>Ereigniszeitanalyse (Cox-Regression und Kaplan-Meier-Schätzer)</p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation Zeit bis zum ersten LOAC-Ereignis
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt werden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> Geschlecht (m, w) Region (Lateinamerika, Osteuropa, westliche Länder)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Abstammung (kaukasisch/weiß, schwarz/afrikanischer Abstammung, asiatisch, andere) • ICS-Dosis zur Randomisierung (mittel, hoch) • Kontrollmedikation als Hintergrundtherapie (nur ICS oder ICS + LABA) • FEV1 zu Baseline (< Median, ≥ Median) • FEV1 zu Baseline (< 80 %, ≥ 80 %) • Baseline ACQ-7-IA (≤ 2, > 2) • Gewicht zu Baseline (≤ 30 kg, > 30 kg) • Vorhandensein einer atopischen Erkrankung (ja/nein) • Gesamt-IgE zu Baseline (< Median, ≥ Median, < 100 I.E./ml, ≥ 100 I.E./ml) • Alter des Beginns der Asthma-Erkrankung (0 - < 2, 2 - < 6, ≥ 6) • Anzahl der schweren Exazerbationen im Jahr vor Studienbeginn (≤ 1, = 2, >2)
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>Gesamte ITT-Population</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert: 408 • Randomisiert und behandelt: 405 • Für das primäre Zielkriterium berücksichtigt: 408 <p>Patienten mit Asthma mit Typ-2-Inflammation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert: 350 • Randomisiert und behandelt: 347 • Für das primäre Zielkriterium berücksichtigt: 350
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Gesamte ITT-Population</p> <p><i>Placebo</i></p> <p>Unerwünschtes Ereignis: 2 Mangelnde Wirksamkeit: 0 Nichtbefolgen des Protokolls: 2 Anderer Grund: 3</p> <p><i>Dupilumab</i></p> <p>Unerwünschtes Ereignis: 5 Mangelnde Wirksamkeit: 0 Nichtbefolgen des Protokolls: 2 Anderer Grund: 18</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten mit Asthma mit Typ-2-Inflammation</p> <p><i>Placebo</i></p> <p>Unerwünschtes Ereignis: 2</p> <p>Mangelnde Wirksamkeit: 0</p> <p>Nichtbefolgen des Protokolls: 0</p> <p>Anderer Grund: 2</p> <p><i>Dupilumab</i></p> <p>Unerwünschtes Ereignis: 5</p> <p>Mangelnde Wirksamkeit: 0</p> <p>Nichtbefolgen des Protokolls: 2</p> <p>Anderer Grund: 15</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 21. April 2017 (Einschluss des ersten Patienten) und endete am 26. August 2020 (letzte Visite des letzten Teilnehmers).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie wurde zum geplanten Zeitpunkt beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

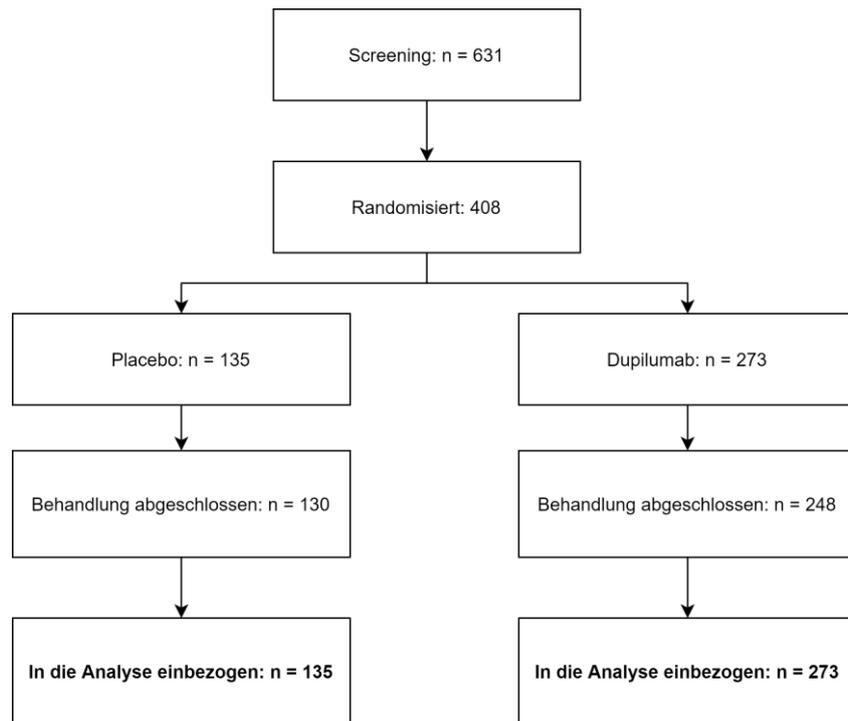


Abbildung 4-10: Patientenfluss der Studie VOYAGE - gesamte ITT-Population

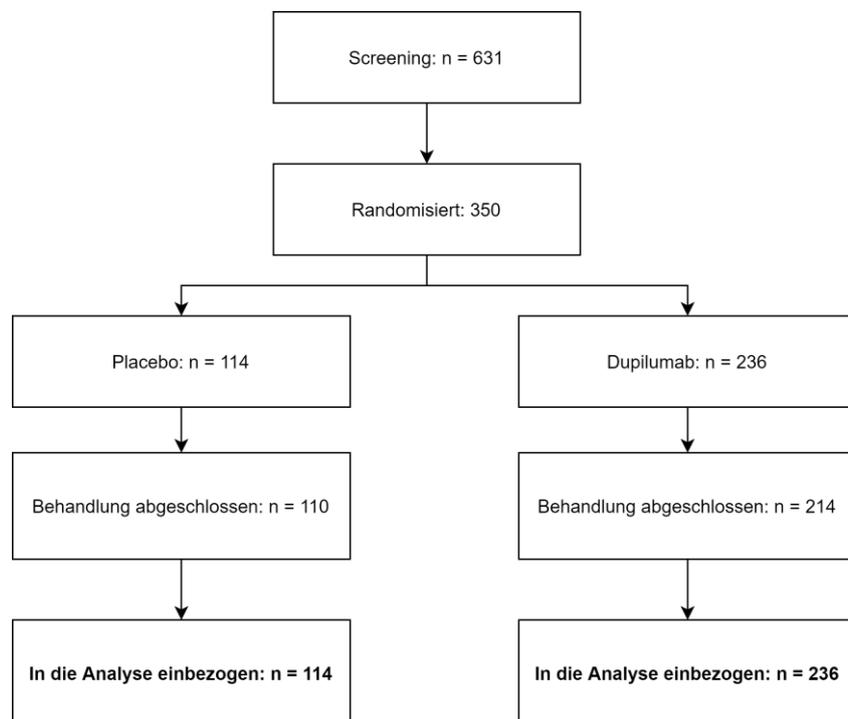


Abbildung 4-11: Patientenfluss der Studie VOYAGE - Patienten mit Asthma mit Typ-2-Inflammation

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 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VOYAGE

Studie: VOYAGE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
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	CSR

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 VOYAGE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Randomisierung erfolgte mittels einer permutierten Blockrandomisierung.

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:
Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentral über ein webbasiertes System (interactive Gruppenzuteilung erfolgte mittels *Voice response system* IVRS oder *Interactive web response system*, IWRS).

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:

Die Patienten und das Studienpersonal waren während der gesamten Studiendauer verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war während der gesamten Studiendauer verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, bestehen nicht.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das

Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Schwere Asthmaexazerbationen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

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:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Lungenfunktion**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Asthmakontrolle (ACQ-5)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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:Da für den ACQ-7 bzw. den ACQ-5 die Interview-Variante angewandt wurde, die eine Befragung durch geschultes Personal bei den Studienvisiten umfasst, liegt die Rücklaufquote für alle Zeitpunkte auf hohem Niveau**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Asthmasymptome (Asthmasymptomscore)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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:Die Rücklaufquoten für diesen Endpunkt lagen im gesamten Studienverlauf auf hohem Niveau.**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Häufigkeit des nächtlichen Erwachens**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-Y VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

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:

Die Rücklaufquoten für diesen Endpunkt lagen im gesamten Studienverlauf auf hohem Niveau.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PAQLQ(S))**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

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:

Da für den PAQLQ(S) die Interview-Variante angewandt wurde, die eine Befragung durch geschultes Personal bei den Studienvisiten umfasst, liegt die Rücklaufquote für alle Zeitpunkte auf hohem Niveau.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**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:

Da keine das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte identifiziert werden können wird das Verzerrungspotential des genannten Endpunkts als niedrig eingestuft.

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.
 - 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.

- 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: Zusätzliche Ergebnisse

Im Anhang 4G sind die entsprechend der Dossievorlage geforderten zusätzlichen Auswertungen (ggf. als Rohausgabe der Statistiksoftware) dargestellt. Die in Anhang 4G zu findenden Analysen umfassen:

- Ergebnisse der Subgruppenanalysen
- MMRM-Analysen und Zeitverläufe für PRO
- Rücklaufquoten für PRO
- Eine Auswertung zum Anteil der Patienten der Studie VOYAGE, die für den Einsatz von Omalizumab in Frage kommen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2)

Anhang 4G liegt in einem separaten Dokument vor.