

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Depemokimab (Exdensur)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Zusätzliche Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis.....	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik	29
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	31
4.2.3 Informationsbeschaffung	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	34
4.2.3.2 Bibliografische Recherche	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.2.1 Analysepopulationen.....	41
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika	41
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	42
4.2.5.2.3.1 Mortalität	43
4.2.5.2.3.2 Morbidität	44
4.2.5.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	49
4.2.5.2.3.4 Sicherheit	50
4.2.5.3 Metaanalysen	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	58
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken	61
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	62

4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	64
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	80
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	81
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT.....	82
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT.....	87
4.3.1.3.1.2	Morbidität – RCT.....	90
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	129
4.3.1.3.1.4	Sicherheit – RCT.....	136
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	147
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	149
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	149
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	150
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	150
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	151
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	151
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	153
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	154
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	154
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	155
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	155
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	156
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	157
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	157
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	157
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	158
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	159
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	159
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	160
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	160
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	160
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	161
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	172
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	172
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	172
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	173
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	173
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	173

4.6 Referenzliste.....	175
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche	182
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	185
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....	187
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....	188
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	192
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	225
Anhang 4-G A: Einzelstudienresultate und Verlaufswerte der Meta-Analyse	237

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse der Metaanalyse der Studien SWIFT-1 (206713) und SWIFT-2 (213744). FAS/Safety – High-dose ICS Population – Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene (Woche 52)	20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	32
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der im Dossier dargestellten Studien zu Baseline	41
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie SWIFT-1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie SWIFT-2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation in der Metanalyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 (FAS-High-dose ICS Population).....	75
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität.....	87
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-18: Operationalisierung der Asthma-Exazerbationen (Jahresrate)	90
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma-Exazerbationen (Jahresrate) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-20: Ergebnisse für klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Jahresrate) aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92

Tabelle 4-21: Ergebnisse für klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Jahresrate), die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern, aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-22: Operationalisierung der Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)	96
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-24: Ergebnisse für klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-25: Ergebnisse für klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation), die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern, aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	100
Tabelle 4-26: Operationalisierung der Asthma-Exazerbationen (Anzahl der Tage mit OCS).....	103
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma-Exazerbationen (Anzahl der Tage mit OCS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	105
Tabelle 4-29: Operationalisierung des ACQ -5.....	107
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACQ -5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Veränderung des ACQ -5-Scores im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-32: Ergebnisse der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ -5-Scores um $\geq 0,9$ Punkte im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	111
Tabelle 4-33: Operationalisierung des PGI-C	113
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des PGI-C („stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-36: Operationalisierung des PGI-S	117
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGI-S um ≥ 1 Stufe im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-39: Operationalisierung des ADSD/ANSD	121
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ADSD/ANSD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ADSD/ANSD im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	124
Tabelle 4-42: Ergebnisse des wöchentlichen Durchschnittsscores des ADSD/ANSD Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ADSD wöchentlichen Durchschnittsscores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	127
Tabelle 4-43: Operationalisierung des SGRQ.....	129
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	131
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	132
Tabelle 4-46: Ergebnisse des SGRQ-Gesamtscores Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 1 Punkte im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-47: Operationalisierung der Sicherheit	136
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-49: Ergebnisse für UE (jeglicher Schweregrad) aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-50: Ergebnisse für SUE aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UE aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-52: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	148
Tabelle 4-53: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	149
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	151
Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	151
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	152

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	152
Tabelle 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	153
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	155
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	156
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	156
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	156
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	159
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	159
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Metaanalyse der Studien SWIFT-1 (206713) und SWIFT-2 (213744). FAS/Safety – High-dose ICS Population – Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene (Woche 52).....	164
Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	172
Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SWIFT-1 (206713)	193
Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SWIFT-2 (213744)	208
Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie SWIFT-1 (206713).....	226

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 4-2: SWIFT-1 und SWIFT-2-Schema inkl. OLE.....	79
Abbildung 4-3: Forest Plot von klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen (Jahresrate) aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	93
Abbildung 4-4: Forest Plot von klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen (Jahresrate), die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern, aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	95
Abbildung 4-5: Forest-Plot von klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Abbildung 4-6: Forest Plot von klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation), die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern, aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	101
Abbildung 4-7: Forest Plot von Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Abbildung 4-8: Forest-Plot für Veränderung des ACQ -5-Scores im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Abbildung 4-9: Forest-Plot für die Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ -5-Scores um $\geq 0,9$ Punkte im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	112
Abbildung 4-10: Forest-Plot für Responderanalyse: Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des PGI-C („stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	116
Abbildung 4-11: Forest-Plot für Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGI-S um ≥ 1 Stufe im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	120
Abbildung 4-12: Forest Plot für die Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ADSD im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Abbildung 4-13: Forest Plot für Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ANSD im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126

Abbildung 4-14: Forest Plot für Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ADSD wöchentlichen Durchschnittsscores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Abbildung 4-15: Forest Plot für Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ANSD wöchentlichen Durchschnittsscores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Abbildung 4-16: Forest Plot für die Veränderung des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	133
Abbildung 4-17: Forest Plot für Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	135
Abbildung 4-18: Forest Plot für UE (jeglicher Schweregrad) aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Abbildung 4-19: Forest Plot für SUE aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	145
Abbildung 4-20: Forest Plot von Therapieabbruch aufgrund von UE aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	147
Abbildung 4-21: Patientenfluss Flow-Chart gemäß CONSORT - SWIFT-1	207
Abbildung 4-22: Patientenfluss Flow-Chart gemäß CONSORT - SWIFT-2	223

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ -5	Asthma Control Questionnaire -5
ADA	Anti-Drug Antibodies
ADSD	Asthma Daily Symptom Diary
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANSD	Asthma Nightly Symptom Diary
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BiPAP	Bilevel positiver Atemwegsdruck
CfB	Change from Baseline
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPAP	Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DEU	Deutschland
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	elektronisches Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel Agentur)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.

Abkürzung	Bedeutung
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FEV ₁	forced expiratory volume in one second (Einsekundenkapazität)
FP HFA	Fluticasone propionate hydrofluoroalkane-134a (Fluticasonpropionat Dosieraerosol)
FVC	Forced Vital Capacity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GI/L	Gigazellen/Liter
GINA	Global Initiative for Asthma
GLM	Generalized Linear Model
GLMM	Generalized Linear Mixed Model
GSK	GlaxoSmithKline
HCRU	Health Care Resource Utilization
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Humanes Immundefizienz-Virus)
HR	Hazard Ratio
i.m.	intramuskulär
i.v.	Intravenös
ICF	Einwilligungserklärung (Informed Consent Form)
ICS	Inhalative Kortikosteroide
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Datenüberwachungsausschuss
IL	Interleukin
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive-Response-Technologie
ITT	Intention to treat

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-acting beta -2-agonists (Langwirksames Beta -2-Sympathomimetikum)
LAMA	Long-acting muscarinergic Antagonist (Langwirksame Anticholinergika)
LS MD	Least Square Mean Difference
LSM	Least Square Means
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
mAbs	Monoklonale Antikörper
MAR	Missing at Random
MCID	Minimal Clinically Important Difference (Minimaler klinisch relevanter Unterschied)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference (minimaler relevanter Unterschied)
MMRM	Mixed Models Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NAb	Neutralizing Antibodies
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	Orale Kortikosteroide
OLE	Open Label Extension
OR	Odds Ratio
PEF	Peak Expiratory Flow
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PFS	Pre-filled safety syringe (vorgefüllte Sicherheitsspritze)
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patient-Reported Outcomes
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Preferred Terms nach MedDRA

Abkürzung	Bedeutung
QTcF	QT-Strecke, korrigiert (Herzrhythmus) nach Fridericia-Formel
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte, kontrollierte klinische Studie)
RD	Risikodifferenzen
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SCS	Systemische Kortikosteroide
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDAC	Statistical Data Analysis Centre
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St George's Respiratory Questionnaire
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SNOT -22	Sino-nasal Outcomes Test -22
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SoC	Standardtherapie (Standard of Care)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
ULN	Upper Limit of Normal
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	World Health Organization

Abkürzung	Bedeutung
WOCBP	Woman of Childbearing Potential
WONCBP	Woman of Non-Childbearing Potential
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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Kurzzusammenfassung

Asthma ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine Überempfindlichkeit und/oder reversible Obstruktion der Bronchien charakterisiert ist. Patienten¹, die unter schwerem Asthma leiden, erleben wiederholt akute Exazerbationen (charakterisiert durch Symptome wie Luftnot, Brustenge, Husten und einem pfeifenden Geräusch beim Ausatmen [Giemen]), die zu Hospitalisierungen führen können, mitunter lebensbedrohlich sein können und sich stark auf das Patientenwohl, die Lebensqualität und die Prognose auswirken. Eine Möglichkeit zur Heilung besteht derzeit nicht [1-3]. Die Reduktion der Asthma-Exazerbationen sowie die kontinuierliche Kontrolle der zugrunde liegenden Entzündung bei schwerem Asthma stellt daher eines der Hauptziele der Therapie dar, und verringert die Gefahr der Entstehung irreversibler Lungenschäden und einer beschleunigten Verschlechterung der Lungenfunktion durch Airway Remodeling [1; 4].

Bisher auf dem Markt verfügbare Biologika erfordern teilweise enge Dosierungsintervalle mit einer hohen jährlichen Anzahl an Injektionen, um die notwendigen, fachinformationsgerechten Dosierungen zu erreichen. Derartig anspruchsvolle Schemata verringern die Bereitschaft des Patienten zum Mitwirken an seiner Therapie und mindern die Adhärenz [5].

Zur Herleitung des medizinischen Nutzens werden die beiden randomisierten, kontrollierten klinischen Studien (RCT) SWIFT-1 und SWIFT-2 in einer Meta-Analyse genutzt. Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Depemokimab als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist. Die Studien liefern valide und wichtige Evidenz, da die untersuchten Therapieoptionen den klinischen Alltag realistisch abbilden und den Patienten regelhaft angeboten werden, und sind daher von großer Bedeutung, um die Rolle von Depemokimab als innovative zusätzliche Erhaltungstherapie zu bewerten und die Versorgung von Patienten mit Asthma weiter zu verbessern.

Zusammenfassend zeigt Depemokimab eine hohe Wirksamkeit, die sich in einer erheblichen Reduktion der jährlichen Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen widerspiegelt. Die schnell einsetzende und langanhaltende Unterdrückung der Typ-2-Inflammation wird durch eine beträchtliche Verbesserung der Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation belegt. Darüber hinaus zeigt Depemokimab eine signifikante und klinisch relevante Reduktion des Einsatzes von oralen Kortikosteroiden (OCS) gegen Asthma-Exazerbationen. Gleichzeitig konnten keine klinisch relevanten Unterschiede zu Placebo in den Nebenwirkungen festgestellt werden. Diese klinisch relevanten Parameter der Wirksamkeit und Verträglichkeit haben wichtige Implikationen für die Krankheitslast der Patienten und für die Entlastung des Gesundheitssystems.

Das Biologikum Depemokimab bietet als erster und einziger ultra-lang wirksamer Interleukin (IL)-5 Inhibitor eine Behandlungsoption, die mit nur zwei Injektionen pro Jahr einen minimalen Behandlungsaufwand für die Patienten und versorgende Zentren bedeutet. Die Therapieziele bei schwerem Asthma wie eine gute Symptomkontrolle, Reduzierung von Exazerbationen, Vermeidung systemischen Steroidbedarfs, und Unterdrückung der Entzündung setzen alle eine kontinuierliche Adhärenz durch den Patienten voraus [1-4]. Die Therapie sollte also eine möglichst geringe zusätzliche Belastung für den Patienten darstellen [6]. Allerdings bleibt ungefähr die Hälfte aller Patienten, die mit Biologika in der Asthmatherapie starten, ihrer Verschreibung nicht durchgehend adhären, was in schlechteren klinischen Outcomes mündet [7; 8]. Ein längeres Dosierintervall von sechs Monaten würde von 79 % der Patienten bevorzugt werden [9]. Auch wenn im AMNOG die vollen Vorteile bzgl. Dosisfrequenz, Alltagstauglichkeit einer Therapie und folglich mögliche Vorteile in der Adhärenz zu chronischer Medikation nicht berücksichtigt werden, sieht GSK für Depemokimab einen beträchtlichen medizinischen Nutzen und praktischen Mehrwert für Patienten, Ärzte sowie das Gesundheitssystem.

Fragestellung

Depemokimab ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ -2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist [10].

Das Ziel des vorliegenden Moduls ist es, den medizinischen Nutzen und praktischen Mehrwert von Depemokimab für die betroffene Patientengruppe in der o.g. Indikation bezüglich patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit) im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard (Standard of Care, SoC) darzustellen und zu

bewerten, auf Basis der besten verfügbaren Evidenz. GSK beansprucht keinen formellen Zusatznutzen.

Datenquellen

Die Basis für den Nachweis des medizinischen Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels Depemokimab im Vergleich zum SoC bilden die zeitgleich durchgeführten Studien SWIFT-1 (206713) und SWIFT-2 (213744). Bei beiden Studien handelt es sich um 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Depemokimab subkutan (s.c.) als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut.

Beide Studien umfassten sowohl männliche als auch weibliche erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren. Eingeschlossene Patienten mussten unkontrolliertes Asthma aufweisen, mit einer Vorgeschichte von wiederholten Exazerbationen (≥ 2 Exazerbationen in den vorangegangenen 12 Monaten, die eine systemische Kortikosteroid (SCS)-Einnahme erforderten) trotz bestehender mittel- bis hochdosierter ICS-Therapie und eines weiteren Arzneimittels zur Asthma-Erhaltungstherapie. Patienten mussten eine Blut-Eosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/ μL bei der Screening-Untersuchung oder ≥ 300 Zellen/ μL , dokumentiert in den 12 Monaten vor dem Screening, aufweisen. Im vorliegenden Dossier ist nur die Studienpopulation dargestellt, die hochdosiertes ICS erhielt, und damit der zugelassenen Indikation von Depemokimab entspricht.

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe 4.3.1.1) identifizierte keine weiteren Studien als SWIFT-1 und SWIFT-2 zur Untersuchung des medizinischen Nutzens von Depemokimab als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation relevanter RCTs wurden die in Kapitel 4.2.2 (Tabelle 4-2) beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studien wird anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogenen Studien erfolgt anhand der Kriterien der Consolidated Standards of Reporting Trials

(CONSORT)-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurde dem jeweiligen Studienbericht, Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan entnommen (siehe Anhang 4-E). Die Studienpopulationen werden anhand demografischer Daten, krankheitsspezifischer Charakteristika und vorangegangener Therapien beschrieben (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Bei SWIFT-1 und SWIFT-2 handelt es sich um randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT) und darum gemäß 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 2 Verfahrensordnung (VerfO) um Daten der Evidenzstufe 1b. Depemokimab ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ -2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist. Aus SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Dossier die Patienten dargestellt, die trotz hochdosierter ICS und eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert sind. Daher sind diese Studien für die zu bewertende Indikation und die relevante Patientengruppe aufgrund der Studienpopulation, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlauben eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Mehrwerts für die Patienten, Ärzte und das Gesundheitssystem. Auch im Hinblick auf das niedrige Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studien und deren Endpunkte. Aufgrund der identischen Designs und sehr hohen Homogenität der beiden Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 wird die aussagekräftige und robuste Metaanalyse auf Basis der gepoolten individuellen Patientendaten (IPD) im Modul dargestellt. Die Einzelstudienresultate werden vollumfänglich in Anhang 4-GA dargestellt.

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-1: Ergebnisse der Metaanalyse der Studien SWIFT-1 (206713) und SWIFT-2 (213744). FAS/Safety – High-dose ICS Population – Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene (Woche 52)

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt Meta-Analyse (SWIFT-1 und SWIFT-2)	Depemokimab + SoC (N=290) vs. Placebo + SoC (N=139) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Mortalität (Safety – High-dose ICS Population)^a		
Gesamtüberleben	Kein Patient verstorben	-
Morbidität (FAS – High-dose ICS Population)^a		
Asthma-Exazerbation (Jahresrate)		
Jährliche Rate klinisch signifikanter Exazerbationen	Exazerbationsjahresrate: 0,67 vs. 1,26 Rate Ratio: 0,53 [0,39; 0,72]; p < 0,001	erheblich
Jährliche Rate klinisch signifikanter Exazerbationen, die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern	Exazerbationsjahresrate: 0,03 vs. 0,05 Rate Ratio: 0,51 [0,16; 1,66]; p = 0,266	-
Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)		
Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation	Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bis Woche 52 (%) [95 %-KI]: 39 % [33 %; 45 %] vs. 53 % [45 %; 61 %] HR: 0,62 [0,46; 0,83]; p = 0,002	beträchtlich
Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation, die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte	Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bis Woche 52 (%) [95 %-KI]: 4 % [2 %; 6 %] vs. 7 % [3 %; 12 %] HR: 0,52 [0,21; 1,31]; p = 0,167	-
Asthma-Exazerbation (Anzahl der Tage mit OCS)		
Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen	LS Mean (Tage): 12,29 vs. 17,43 Ratio: 0,71 [0,55; 0,91]; p = 0,008	gering

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

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt Meta-Analyse (SWIFT-1 und SWIFT-2)	Depemokimab + SoC (N=290) vs. Placebo + SoC (N=139) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Asthma Control Questionnaire -5 (ACQ -5)		
Veränderung des ACQ -5-Scores im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,01 [-0,22; 0,21]; p = 0,953 Hedges' g: -0,01 [-0,22; 0,21]	-
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ -5-Scores um $\geq 0,9$ Punkte im Vergleich zu Baseline	n (%): 111 (38 %) vs. 54 (39 %) RR: 0,98 [0,76; 1,26]; p = 0,877	-
Patient Global Impression of Change (PGI-C)		
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des PGI-C („stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) im Vergleich zu Baseline	n (%): 196 (68 %) vs. 94 (68 %) RR: 0,99 [0,86; 1,14]; p = 0,853	-
Patient Global Impression of Severity (PGI-S)		
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGI-S um ≥ 1 Punkte im Vergleich zu Baseline	n (%): 122 (42 %) vs. 56 (40 %) RR: 1,03 [0,81; 1,30]; p = 0,828	-
Asthma Daily Symptom Diary/Asthma Nightly Symptom Diary (ADSD/ANSD)^b		
Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ADSD zu den Zeitpunkten während der 52-Wochen-Periode im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,13 [-0,41; 0,15]; p = 0,356 Hedges' g: -0,12 [-0,37; 0,13]	-
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ADSD um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zu Baseline ^c	n (%): 62 (22 %) vs. 27(20 %) RR: 1,15 [0,79; 1,66]; p = 0,473	-
Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ANSD zu den Zeitpunkten während der 52-Wochen-Periode im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,14 [-0,42; 0,15]; p = 0,342 Hedges' g: -0,14 [-0,41; 0,14]	-

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

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt Meta-Analyse (SWIFT-1 und SWIFT-2)	Depemokimab + SoC (N=290) vs. Placebo + SoC (N=139) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ANSD um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zu Baseline ^c	n (%): 54 (19 %) vs. 24 (18 %) RR: 1,04 [0,69; 1,58]; p = 0,854	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FAS – High-dose ICS Population)^a		
St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)		
Veränderung des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline	LS MD: -1,60 [-4,91; 1,72]; p = 0,344 Hedges' g: -0,10 [-0,32; 0,11]	-
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline	n (%): 105 (36 %) vs. 49 (35 %) RR: 0,99 [0,75; 1,29]; p = 0,916	-
Sicherheit (Safety – High-dose ICS Population)^a		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	n (%): 215 (74 %) vs. 110 (79 %) RR: 0,95 (0,75, 1,19); p = 0,631	-
Gesamtrate SUE	n (%): 23 (8 %) vs. 17 (12 %) RR: 0,65 (0,35; 1,23); p = 0,187	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	n (%): 3 (1%) vs. 2 (1%) RR: 0,78 (0,13; 4,65); p = 0,781	-
a: In SWIFT-2 wurde ein Patient in die Behandlungsgruppe Depemokimab randomisiert, erhielt jedoch irrtümlich eine Placebo-Dosis. Dieser Patient wurde für die Analysen der FAS-High-dose ICS Population in der randomisierten Behandlungsgruppe (Depemokimab) berücksichtigt, gehörte jedoch für die Analysen der Sicherheitspopulation zur tatsächlichen Behandlungsgruppe (Placebo). b: Die Analyse für die Endpunkte ADSD/ANSD wurde für SWIFT-1 und SWIFT-2 anhand der FAS-ADSD/ANSD High-dose-ICS-Population durchgeführt und umfasst alle Patienten, die mindestens einen ADSD/ANSD-Fragebogen ausgefüllt haben. c: Aufgrund der statistisch signifikanten Heterogenität ist eine formale Auswertung der Meta-Analyse nicht möglich. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Die Ergebnisse werden für die vier patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Die Beurteilung der Mortalität wird durch die Erfassung tödlicher schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) durchgeführt. Während den Studien traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt anhand der Erfassung der:

- Asthma-Exazerbation (Jahresrate)
 - Jährliche Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen
 - Jährliche Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen, die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern
- Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)
 - Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation
 - Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation, die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte
- Asthma-Exazerbation (Anzahl der Tage mit OCS)
 - Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen
- ACQ -5
- PGI-C
- PGI-S
- ADSD/ANSD

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Beurteilung der Lebensqualität erfolgt über den SGRQ.

Sicherheit

Die Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE), Therapieabbrüche aufgrund von UE, sowie SUE.

Schlussfolgerungen zum medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Nutzen

Patienten, die unter schwerem Asthma leiden, erleben wiederholt akute Exazerbationen (charakterisiert durch Symptome wie Luftnot, Brustenge, Husten und einem pfeifenden Geräusch beim Ausatmen [Giemen]), die zu Hospitalisierungen führen können, mitunter lebensbedrohlich sein können und sich stark auf das Patientenwohl, die Lebensqualität und die Prognose auswirken. Eine Möglichkeit zur Heilung besteht derzeit nicht [1-3]. Die Reduktion der Asthma-Exazerbationen sowie die kontinuierliche Kontrolle der zugrunde liegenden Entzündung bei schwerem Asthma stellt daher eines der Hauptziele der Therapie dar, und verringert die Gefahr der Entstehung irreversibler Lungenschäden und einer beschleunigten Verschlechterung der Lungenfunktion durch Airway Remodeling [1; 4].

Bisher auf dem Markt verfügbare Biologika erfordern teilweise enge Dosierungsintervalle mit einer hohen jährlichen Anzahl an Injektionen, um die notwendigen, fachinformationsgerechten Dosierungen zu erreichen. Derartig anspruchsvolle Schemata verringern die Bereitschaft des Patienten zum Mitwirken an seiner Therapie und mindern die Adhärenz [5].

Das Biologikum Depemokimab bietet als erster und einziger ultra-lang wirksamer IL-5 Inhibitor eine Behandlungsoption, die mit nur zwei Injektionen pro Jahr einen minimalen Behandlungsaufwand für die Patienten und versorgende Zentren bedeutet. Längere Dosierungsintervalle führen zudem zu Einsparungen beim Material- und Personaleinsatz, verbessern die Therapieadhärenz, und tragen zur effizienteren Nutzung von Gesundheitsressourcen bei. Depemokimab bewirkt eine Reduktion der Asthma-Exazerbationen sowie eine dauerhafte Unterdrückung der zugrunde liegenden Entzündung bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Damit kann diese Behandlung im Vergleich zu kurzwirksamen Biologika eine verbesserte, persistente Adhärenz mit langfristigen Therapieerfolgen erreichen.

Die RCT SWIFT-1 und SWIFT-2 liefern hochqualitative, praxisrelevante Evidenz zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und praktischen Mehrwerts

Die Basis für den Nachweis des medizinischen Nutzens und praktischen Mehrwerts für die Patienten, Ärzte und das Gesundheitssystem des zu bewertenden Arzneimittels Depemokimab im Vergleich zum SoC bilden die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2. Aus SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Dossier die Patienten dargestellt, deren Asthma trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist. Aufgrund der identischen Designs und sehr hohen Homogenität der beiden Studien wird die aussagekräftige und robuste Metaanalyse auf Basis der gepoolten IPD im Modul dargestellt. Somit liegen Ergebnisse mit höchster Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ia) vor. Die Ergebnisse der Einzelstudien befinden sich in Anhang 4-GA.

In beiden RCT findet ein Vergleich von Depemokimab als zusätzliche Erhaltungstherapie zum SoC gegen Placebo zusätzlich zum SoC statt. Der SoC beinhaltet alle leitliniengerechten inhalativen Optionen (ICS/langwirksame Beta-2-Sympathomimetika [LABA]/ggf. langwirksame Anticholinergika [LAMA]), die zur Behandlung des schweren Asthmas empfohlen werden und zusätzlich weitere in besonderen Fällen empfohlene Optionen, wie die Behandlung mit OCS, Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) oder eine spezifische

Immuntherapie. Auch die Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol und OCS stand patientenindividuell zur Verfügung. Andere Biologika waren innerhalb der beiden Studien nicht erlaubt.

Die Nationale Versorgungsleitlinie Asthma (NVL) und der Global Initiative for Asthma (GINA)-Report bestätigen die klinische Relevanz und Praxisnähe des bereitgestellten SoC [2; 3]. Die inhalative Therapie mit ICS in Kombination mit LABA wird sowohl in der NVL, als auch im GINA-Report als essenziell hervorgehoben [2; 3]. Diese Kombination reduziert nicht nur signifikant das Risiko schwerer Exazerbationen, sondern verbessert auch die Asthmakontrolle und die Lebensqualität der Patienten [2; 3]. Der GINA-Report betont, dass ICS in Kombination mit LABA nicht nur Symptome lindert, sondern auch die zugrunde liegende Entzündung bekämpft, was entscheidend für die langfristige Kontrolle der Erkrankung ist [3]. Die NVL ergänzt, dass diese Kombinationstherapie insbesondere in höheren Dosierungen eine effektive Eskalationsstrategie darstellt, wenn die Kontrolle mit niedrigeren Dosierungen nicht ausreicht [2].

LAMA stellen in begründeten Einzelfällen eine weitere wichtige Option dar, insbesondere bei Patienten, deren Asthma trotz ICS-LABA-Kombination nicht ausreichend kontrolliert ist. Die Hinzunahme von LAMA kann die Lungenfunktion verbessern und das Risiko von Exazerbationen weiter reduzieren [2; 3]. Beide Leitlinien empfehlen in solchen Fällen LAMA als Add-on-Therapie, was die Bedeutung dieser inhalativen Option für die Behandlung von schwerem Asthma unterstreicht [2; 3]. Eine zusätzliche Therapie mit einem LAMA ist jedoch keine zwingende Voraussetzung für den Einsatz von Biologika bei schwerem Asthma, da nicht jeder Patient durch LAMA Vorteile in der Asthma-Kontrolle erfährt, während Nebenwirkungen der LAMA-Therapie dennoch auftreten können. Ein Therapieversuch wird trotzdem empfohlen [1].

OCS werden bei schweren Asthmaanfällen empfohlen, insbesondere wenn die Therapie mit kurzwirksamen Bronchodilatoren wie Salbutamol nicht ausreichend wirksam ist. Die kurzzeitige Anwendung von OCS wird als wichtige Ergänzung in der Notfallbehandlung angesehen, während die Langzeitanwendung nur noch in Ausnahmefällen empfohlen wird [2; 3].

Depemokimab kann die Rate klinisch relevanter Asthma-Exazerbationen erheblich reduzieren, bei gleichzeitig schnell eintretender und langanhaltender Wirkung

Für eine erfolgreiche Asthmatherapie müssen sowohl Exazerbationen als auch die dauerhaft zugrundeliegende Entzündung adressiert werden, um eine permanente Obstruktion und weiteres Airway Remodeling zu verhindern und damit den chronischen Krankheitsfortschritt zu verlangsamen oder gar aufzuhalten [3; 4; 11]. Das Vorliegen einer Entzündung und/oder Atemwegsobstruktion ist mit einer erhöhten Exazerbationsrate und schlechteren Krankheitskontrolle verbunden [12]. Ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Asthmakontrolle ist das Auftreten von Asthma-Exazerbationen. Schwere Asthma-Exazerbationen stellen einen Risikofaktor für zukünftige Ereignisse dar und sind mit einer erhöhten Morbidität, häufigeren OCS-Therapien, Krankenhausaufenthalten und weiteren Komplikationen verbunden. Selbst die intermittierende Anwendung von OCS im Rahmen von

Asthma-Exazerbationen ist mit klinisch relevanten Nebenwirkungen verbunden, darunter Diabetes mellitus, Osteoporose, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Glaukome und Bluthochdruck. Daher ist die Reduktion der Prävalenz von Asthma-Exazerbationen ein wichtiger Bestandteil für das Erreichen der Asthmakontrolle bzw. des zukünftigen Risikos für eine Progression der Erkrankung. Somit gelten Asthma-Exazerbationen als primärer Endpunkt für Wirkstoffe, die auf den asthmatischen Entzündungsprozess ansprechen, da sie sowohl einen klinischen als auch einen patientenrelevanten Endpunkt für die Dauerbehandlung darstellen.

Die gepoolten Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigen signifikante und klinisch relevante Effekte von Depemokimab im Vergleich zum SoC in patientenrelevanten Endpunkten. Besonders hervorzuheben ist die hohe Wirksamkeit von Depemokimab, die sich in einer erheblichen Reduktion der jährlichen Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen zeigt. Konkret wurde die jährliche Exazerbationsrate signifikant und klinisch relevant reduziert, mit einem Rate Ratio [95 %-KI]: 0,53 [0,39; 0,72]; $p < 0,001$, was eine Reduktion des Risikos klinisch signifikanter Exazerbationen in der Depemokimab + SoC-Gruppe im Vergleich zur Placebo + SoC-Gruppe um 47 % bedeutet. Darüber hinaus zeigte die jährliche Rate der Asthma-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderten, ebenfalls einen gleichgerichteten Effekt in der Depemokimab + SoC-Gruppe im Vergleich zur Placebo + SoC-Gruppe (Rate Ratio: 0,51), welche allerdings aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen innerhalb des Studienzeitraums noch keine statistische Signifikanz erreichte. Untersucht man die vollständige ITT-Population der SWIFT-Studien, einschließlich Patienten mit mittel- und hochdosierter ICS-Therapie, wird der Effekt deutlicher. Die Auswertung für den Endpunkt der jährlichen Rate der Asthma-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderten, ergibt in dieser *a priori* definierten Population eine statistisch signifikante Reduktion um etwa 72 % in der Depemokimab + SoC-Gruppe im Vergleich zur Placebo + SoC-Gruppe. Dies unterstreicht, dass mit Depemokimab die Krankheitsaktivität effektiv kontrolliert und die Häufigkeit von Exazerbationen erheblich gesenkt werden kann, was für Patienten mit schwerem Asthma von entscheidender Bedeutung ist.

Darüber hinaus zeigt Depemokimab eine schnell eintretende und langanhaltende Entzündungsunterdrückung, die durch eine beträchtliche Verbesserung der Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation belegt wird. Die Zeit bis zur ersten Asthma-Exazerbation wurde signifikant und klinisch relevant verlängert, mit einem Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]: 0,62 [0,46; 0,83]; $p = 0,002$, und einem Effekt, der bis Woche 52 deutlich erkennbar bleibt (Wahrscheinlichkeit zu Woche 52 [95 %-KI]: 39 % [33 %; 45 %] vs. 53 % [45 %; 61 %]). Die Wahrscheinlichkeit, dass eine erste klinisch signifikante Asthma-Exazerbation, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte, bis zur Woche 52 auftrat, war in der Depemokimab+ SoC-Gruppe gleichgerichtet deutlich geringer als in der Placebo + SoC-Gruppe (HR: 0,52), welche aber wie das oben erwähnte Rate Ratio aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen innerhalb des Studienzeitraums keine statistische Signifikanz erreichte. Die umfassenden Auswertungen der Asthma-Exazerbationen deuten darauf hin, dass Depemokimab sowohl frühe Vorteile erzielt

als auch durch die Reduktion der chronischen Entzündungsaktivität eine nachhaltige Krankheitskontrolle unterstützt.

Ein weiterer Vorteil von Depemokimab ist die statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Einsatzes von OCS, die häufig mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sind. Die Gesamtzahl der Tage mit OCS, die mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen assoziiert sind, wurde signifikant reduziert, mit einem Ratio [95 %-KI]: 0,71 [0,55; 0,91]; $p = 0,008$. Auch in diesem Aspekt zeigt sich somit der patientenrelevante Vorteil von Depemokimab im Vergleich zum SoC. Diese Reduktion der OCS-Belastung ist besonders wichtig, da sie eine entscheidende Rolle bei der Minimierung langfristiger Nebenwirkungen spielt und die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessern kann.

Zusätzlich zeigte Depemokimab ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Die Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit Depemokimab im Vergleich zum SoC in Bezug auf UE nicht statistisch vergleichbar war – sowohl bei der Gesamtzahl der UE als auch bei SUE oder solchen, die zu einem Therapieabbruch führten. In den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 wurden keine Todesfälle gemeldet. Insgesamt zeigt Depemokimab im Vergleich zum Behandlungsarm keinen Nachteil in der Verträglichkeit.

Depemokimab deckt den therapeutischen Bedarf nach einem alltagsfreundlichen Biologikum mit nur zwei Injektionen pro Jahr, bei hoher Wirksamkeit und sehr guter Verträglichkeit

Zusammenfassend zeigt Depemokimab eine hohe Wirksamkeit, die sich in einer erheblichen Reduktion der jährlichen Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen widerspiegelt. Die schnell einsetzende und langanhaltende Unterdrückung der Typ-2-Inflammation wird durch eine beträchtliche Verbesserung der Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation belegt. Darüber hinaus zeigt Depemokimab eine signifikante und klinisch relevante Reduktion des OCS-Einsatzes gegen Asthma-Exazerbationen. Gleichzeitig konnten keine klinisch relevanten Unterschiede zu Placebo in den Nebenwirkungen festgestellt werden. Diese klinisch relevanten Parameter der Wirksamkeit und Verträglichkeit haben wichtige Implikationen für die Krankheitslast der Patienten und für die Entlastung des Gesundheitssystems. Darüber hinaus verbessern längere Dosierungsintervalle die Versorgungssituation, da Kliniken und Praxen weniger frequentiert werden müssen. Gleichzeitig führen sie zu Einsparungen beim Material- und Personaleinsatz, verbessern die Therapieadhärenz und tragen so zu einer effizienteren Nutzung von Gesundheitsressourcen bei.

Das Biologikum Depemokimab bietet als erster und einziger ultra-lang wirksamer IL-5 Inhibitor eine Behandlungsoption, die mit nur zwei Injektionen pro Jahr einen minimalen Behandlungsaufwand für die Patienten und versorgende Zentren bedeutet. Die Therapieziele bei schwerem Asthma wie eine gute Symptomkontrolle, Reduzierung von Exazerbationen, Vermeidung systemischen Steroidbedarfs und Unterdrückung der Entzündung setzen alle eine kontinuierliche Adhärenz durch den Patienten voraus [1-4]. Die Therapie sollte also eine möglichst geringe zusätzliche Belastung für den Patienten darstellen [6]. Allerdings bleibt ungefähr die Hälfte aller Patienten, die mit Biologika in der Asthmatherapie starten, ihrer Verschreibung nicht durchgehend adhären, was in schlechteren klinischen Outcomes mündet

[7; 8]. Ein längeres Dosierintervall von sechs Monaten würde von 79 % der Patienten bevorzugt werden [9]. Es ist zu erwarten, dass sich die zwei Mal jährliche Gabe von Depemokimab mit den erläuterten Vorteilen positiv auf die Therapiepersistenz und -adhärenz von Asthma-Patienten auswirkt [13; 14]. Auch wenn im AMNOG die vollen Vorteile bzgl. Dosisfrequenz, Alltagstauglichkeit einer Therapie und folglich mögliche Vorteile in der Adhärenz zu chronischer Medikation nicht berücksichtigt werden, sieht GSK für Depemokimab einen beträchtlichen medizinischen Nutzen und praktischen Mehrwert für Patienten, Ärzte sowie das Gesundheitssystem.

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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dokuments darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen von Depemokimab gegenüber dem wissenschaftlich anerkannten SoC gemäß Abschnitt 3.1 (Modul 3) dargelegt.

Depemokimab ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ -2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist [10].

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens wird daher im vorliegenden Dossier auf Grundlage der Zulassungsstudien SWIFT-1 und SWIFT-2 bewertet.

Patientenpopulation

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens wird aus beiden pivotalen Zulassungsstudien, SWIFT-1 und SWIFT-2, jeweils eine Subpopulation herangezogen, die der Indikation gemäß Fachinformation entspricht. Es werden also nur die Patienten berücksichtigt, die trotz einer patientenindividuellen Therapieeskalation mit hochdosierten ICS plus eines weiteren Arzneimittels zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert sind [10]. Patienten, die ICS in einer mittleren Dosis erhalten haben, werden aus den Analysen für das vorliegende Modul somit ausgeschlossen.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Depemokimab 100 mg s.c. als Zusatzmedikation zur Erhaltungstherapie, mit nur zwei subkutanen Injektionen pro Jahr [10].

Vergleichstherapie

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 26.02.2025 folgende zVT bestimmt:

Die zVT für Depemokimab als zusätzliche Erhaltungstherapie zur Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

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

Die zVT für Depemokimab als zusätzliche Erhaltungstherapie zur Behandlung von Erwachsenen:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- hochdosiertes ICS und LABA und LAMA
- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Omalizumab, *und*

- hochdosiertes ICS und LABA und ggf. LAMA und Mepolizumab oder Reslizumab oder Benralizumab oder Dupilumab [15]

Die Kombination aus hochdosiertem ICS, LABA und LAMA umfasst alle leitliniengerechten inhalativen Therapieoptionen, die routinemäßig in der klinischen Praxis zur Behandlung von schwerem Asthma empfohlen werden. Darüber hinaus schließt sie weitere in bestimmten Fällen empfohlene Maßnahmen ein, wie die Behandlung mit OCS, LTRA oder eine spezifische Immuntherapie. Auch eine bedarfsorientierte Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol sowie OCS stand den Patienten individuell zur Verfügung. Diese Therapieoption bleibt eine relevante und häufig eingesetzte Behandlungsform für Patienten mit schwerem Asthma.

Das vorliegende Dossier stellt den medizinischen Nutzen von Depemokimab im Vergleich zum wissenschaftlich anerkannten SoC dar. Patientenrelevante Endpunkte

Laut § 35b Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 6 Verfo des G-BA sind zur Bewertung des medizinischen Nutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, welcher sich einer der genannten Kategorien zuordnen lässt, sollte in den zur Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogenen Studien berichtet sein.

Die Diskussion zur Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.3.

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Aus Sicht des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellen RCT daher den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen dar.

Für das vorliegende Modul wurden die beiden RCT SWIFT-1 [16] und SWIFT-2 [17] mit einer Studiendauer von 52 Wochen herangezogen. Aufgrund der identischen Designs und sehr hohen Homogenität der beiden Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 wird die aussagekräftige und robuste Metaanalyse auf Basis der gepoolten IPD im Modul dargestellt. Die Einzelstudienresultate liegen in Anhang 4-GA vor.

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 (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, Intervention, Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Depemokimab werden in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Population	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ -2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist	Patientenpopulation abweichend
2	Intervention	Depemokimab nach Maßgabe der Fachinformation [10]	Intervention abweichend
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte zu Bewertung der: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte.

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen
6	Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Recherche

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

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Cochrane-Library und MEDLINE am 12.01.2026 durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine jeweils adaptierte Suchstrategie verwendet. Aufgrund der übersichtlichen Trefferzahl wurde auf einen Indikationsblock sowie auf einen RCT-Filter verzichtet.

Die vollständigen Suchstrategien inklusive Trefferangaben können Anhang 4-A entnommen werden. Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1 dokumentiert.

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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

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) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Recherche nach Studien wurde entsprechend in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov, EU-CTR, CTIS, Clinical Data Search Portal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie im Arzneimittel-Informationssystem AMIce am 12.01.2026 durchgeführt. Auf die Suche nach Studien in International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) kann verzichtet werden [18].

Die Ergebnisse sind inklusive der Anzahl der resultierenden Treffer in Anhang 4-B dokumentiert und in Abschnitt 4.3.1.1.3 zusammengefasst. Die Suche im Portal der EMA und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) erfolgte basierend auf den Ergebnissen der anderen Recherchen und es ist keine Dokumentation erforderlich.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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

² 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

durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei 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 Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Auf der Internetseite des G-BA wurde eine Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, durchgeführt. Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dokumentiert.

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.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche, der Recherche in Studienregistern/Studiendatenbanken, sowie auf der Website des G-BA, wurden anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgehend vom Titel und/oder Abstract von zwei Reviewern unabhängig voneinander selektiert. Bei Uneinigkeit zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person zur Entscheidung hinzugezogen.

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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der o.g. Kriterien und Aspekte anhand der Checkliste aus Anhang 4-F.

Das Verzerrungspotenzial wird als relevant angesehen, wenn es nicht mehr gesichert erscheint, dass sich die betreffenden Ergebnisse bei Modifikation des potenziell verzerrenden Aspektes nicht qualitativ verändern könnten.

Studien bzw. Endpunkte mit relevantem Verzerrungspotenzial im Bewertungsergebnis können deshalb nicht die alleinige Grundlage für Belege des medizinischen Nutzens sein. Ob das Verzerrungspotenzial relevant ist, wird im Einzelfall pro Endpunkt im jeweiligen Abschnitt des Nutzendossiers und im Anhang 4-F diskutiert, sofern „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotenzial vorliegt. „Niedriges“ Verzerrungspotenzial wird per se als irrelevantes Verzerrungspotenzial eingestuft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ beziehungsweise STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ 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.

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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurden die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 identifiziert und als relevant für die Bewertung eingeschlossen. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien werden im Abschnitt 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgt anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) und befindet sich im Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel 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 gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.2.5.2.1 Analysepopulationen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens wird aus beide pivotalen Zulassungsstudien, SWIFT-1 und SWIFT-2, jeweils eine Subpopulation herangezogen, die der Indikation gemäß Fachinformation entspricht. Es werden also nur die Patienten berücksichtigt, die trotz einer patientenindividuellen Therapieeskalation der hochdosierter ICS plus eines weiteren Arzneimittels zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert sind.

Patienten, die ICS in einer mittleren Dosis erhalten haben, werden aus den Analysen für das vorliegende Modul somit ausgeschlossen.

Full-Analysis-Set (FAS)-High-dose ICS Population

Alle Analysen für die Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden für SWIFT-1 und SWIFT-2 anhand der FAS-High-dose ICS Population durchgeführt. Die FAS-High-dose ICS Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben, wobei Patienten aus den Studienzentren 250190, 250085 und 250523 aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität und Good Clinical Practice (GCP)-Verstößen ausgeschlossen wurden. Die Analysen anhand der FAS-High-dose ICS Population werden nach dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip durchgeführt. Das bedeutet, dass die Patienten entsprechend der Behandlung analysiert wurden, der sie bei der Randomisierung zugewiesen wurden.

Die Analyse für die Endpunkte ADSD/ANSD wird anhand der FAS-ADSD/ANSD High-dose-ICS-Population durchgeführt und umfasst alle Patienten, für die mindestens einen ADSD/ANSD-Fragebogen ausgefüllt haben.

Safety-High-dose ICS Population

Die Sicherheitsanalysen basieren auf der Safety-High-dose ICS Population der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2. Diese umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienintervention erhalten haben, mit Ausnahme der Patienten an den Studienzentren 250190, 250085 und 250523. Die Patienten wurden nach der erhaltenen Behandlung ausgewertet.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Um die Studienpopulation der eingeschlossenen Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zu charakterisieren, werden entsprechende demografische und krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika beschrieben und dargestellt (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika der im Dossier dargestellten Studien zu Baseline

Kategorie	Statistische Maße		
	SWIFT-1	SWIFT-2	Pooled
Patientencharakteristika			
Alter (Jahre)	•	•	•

Kategorie	Statistische Maße		
	SWIFT-1	SWIFT-2	Pooled
Altersgruppe (Jahre)	•	•	•
Geschlecht	•	•	•
Abstammung	•	•	•
Ethnie	•	•	•
Region	•	•	•
Körpergröße (cm)	•	•	•
Körpergewicht (kg)	•	•	•
Body-Mass-Index (kg/m ²)	•	•	•
Krankheitsspezifische Merkmale			
Dauer der Asthma Erkrankung (Jahre)	•	•	•
prä-Bronchodilatator FEV ₁ (L) zu Baseline	•	•	•
Eosinophilen Spiegel im peripheren Blut zu Baseline (GI/L) zu Baseline	•	•	•
Anzahl der Eosinophilen im peripheren Blut	•	•	•
Patienten, die vor der Studie aufgrund ihres Asthmas intubiert wurden	•	•	•
Dauerhafter OCS Gebrauch zu Baseline	•	•	•
OCS-Tagesdosis zu Baseline (Prednison-Äquivalent)	•	•	•
Gesamt-IgE (µ/mL) zu Baseline	•	•	•
ACQ -5 Score zu Baseline	•	•	•
SGRQ-Gesamtscore zu Baseline	•	•	•
•: erhoben; NA: nicht erhoben (not available) Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Stratifikationsfaktoren

In der Studie SWIFT-1 sowie SWIFT-2 wurde bei der Randomisierung der Patienten der Stratifikationsfaktor Baseline-ICS-Dosis (mittlere oder hohe Dosis) verwendet.

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens werden die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte innerhalb der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Ausführliche Operationalisierungen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu finden.

• Mortalität

- Todesfälle
- **Morbidität**
 - Asthma-Exazerbation (Jahresrate)
 - Jährliche Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen
 - Jährliche Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen, die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern
 - Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)
 - Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation
 - Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation, die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte
 - Asthma-Exazerbation (Anzahl der Tage mit OCS)
 - Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen
 - ACQ -5
 - PGI-C
 - PGI-S
 - ADSD/ANSD
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - SGRQ
- **Sicherheit**
 - Gesamtrate UE
 - Gesamtrate schwerwiegender UE
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE

Die Patientenrelevanz und Validität der einzelnen Endpunkte werden im Folgenden begründet.

4.2.5.2.3.1 Mortalität

Der Endpunkt Mortalität wurde in den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Die Mortalität wurde in den Studien

nicht explizit erhoben. Todesfälle wurden als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.1 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Die Mortalität ist per Definition patientenrelevant und die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevant zu betrachten.

4.2.5.2.3.2 Morbidität

Asthma-Exazerbationen

Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) ist eine Exazerbation definiert als „Phasen einer progredienten Zunahme der Asthmasymptome und/oder Abnahme der Lungenfunktion, welche über das für die Patienten übliche Maß an Variabilität hinausgehen und welche einer Änderung bzw. Intensivierung der Therapie über mehrere Tage bedürfen“ [2]. Der Begriff „Exazerbation“ umfasst auch den Begriff „Asthmaanfall“. Die Beschwerden im Rahmen von Exazerbationen können nur gering ausgeprägt, aber auch schwergradig sein und ohne adäquate Behandlung zum Tode führen [2].

Exazerbationen werden anhand des Schweregrades (schwer, moderat, leicht) klassifiziert, da der Schweregrad Einfluss auf das Risiko für zukünftige Exazerbationen hat. Laut dem GINA-Report gilt daher bereits mindestens eine schwere Exazerbationen als Risikofaktor für zukünftige Exazerbationen [3]. Schwere Exazerbationen werden dabei im Allgemeinen definiert als Exazerbationen, die eine Behandlung oder eine Erhöhung der Dosis der Dauerbehandlung mit SCS für mindestens 3 Tage notwendig macht, oder die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordert [19].

Exazerbationen können zwar unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung auftreten, die Häufigkeit steigt jedoch mit dem Schweregrad der Erkrankung. Besonders bei schwerem Asthma treten diese aufgrund der Risikofaktoren für zukünftige Exazerbationen gehäuft auf. Risikofaktoren für zukünftige Exazerbationen sind dabei unzureichende Symptomkontrolle, schlechte Inhalationstechnik, hoher Gebrauch an Bedarfsmedikation, Bluteosinophile, eine Obstruktion der Atemwege und Exazerbationen im Vorjahr [3; 19].

In den pivotalen Studien zu Depemokimab wurde für Exazerbationen sowohl als Einschlusskriterium als auch als erhobener Endpunkt in den Studien der Terminus „klinisch signifikante Asthma-Exazerbation“ verwendet. Darunter werden Exazerbationen subsummiert, die eine Behandlung oder eine Erhöhung der Dosis der Dauerbehandlung mit SCS (intramuskulär [i.m.], intravenös [i.v.] oder oral) und/oder die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern. Für alle Patienten waren i.v.- oder OCS für mindestens 3 Tage oder eine einzelne i.m.-CS-Dosis erforderlich. Für Patienten, die eine Dauerbehandlung mit SCS erhielten, war eine mindestens doppelte Erhaltungsdosis für

mindestens 3 Tage erforderlich. [16; 17]. Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen wurden durch den Prüfarzt im elektronischen Case Report Form (eCRF) dokumentiert, einschließlich der zur Behandlung der Exazerbationen eingesetzten Medikation.

Die Asthma-Exazerbationen werden als Jahresrate und als Zeit bis zur ersten Asthma-Exazerbation mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt:

- Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen
- Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen, die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern

Zusätzlich wird folgender Endpunkt ergänzend dargestellt:

- Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 und 4.3.1.3.1.2.2 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Das Ziel der Asthmatherapie besteht unter anderem darin, den Status eines kontrollierten Asthmas zu erreichen bzw. aufrechtzuerhalten [2; 3]. Für eine erfolgreiche Asthmatherapie müssen sowohl Exazerbationen als auch die dauerhaft zugrundeliegende Entzündung adressiert werden, um eine permanente Obstruktion und weiteres Airway Remodeling zu verhindern und damit den chronischen Krankheitsfortschritt zu verlangsamen oder gar aufzuhalten [3; 4; 11]. Das Vorliegen einer Entzündung und/oder Atemwegsobstruktion ist mit einer erhöhten Exazerbationsrate und schlechteren Krankheitskontrolle vergesellschaftet [12]. Durch den Einsatz von Biologika kann darüber hinaus bei ausgewählten Patienten eine Remission erreicht werden, was einen wesentlichen Fortschritt in der Behandlung des schweren Asthmas darstellt [20]. Schwere Exazerbationen stellen einen Risikofaktor für zukünftige Ereignisse dar und sind mit einer erhöhten Morbidität, häufigeren OCS-Therapien, Krankenhausaufenthalten und weiteren Komplikationen verbunden. Selbst die intermittierende Anwendung von OCS im Rahmen von Asthma-Exazerbationen ist mit klinisch relevanten Nebenwirkungen verbunden, darunter Diabetes mellitus, Osteoporose, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Glaukome und Bluthochdruck. Zusätzlich weisen OCS-behandelte Patienten im Vergleich zu mit Biologika behandelten Patienten eine höhere Mortalität auf.

Daher ist die Reduktion der Prävalenz von Exazerbationen sowie die Verringerung der Kortikosteroidbelastung ein wichtiger Bestandteil für das Erreichen der Asthmakontrolle bzw. des zukünftigen Risikos für eine Progression der Erkrankung. Somit gelten Asthma-Exazerbationen als primärer Endpunkt für Wirkstoffe, die auf den asthmatischen Entzündungsprozess abzielen, da sie sowohl einen klinischen als auch einen patientenrelevanten Endpunkt für die Dauerbehandlung darstellen.

Der G-BA hat die Reduktion von Exazerbationen als patientenrelevanten Endpunkt bereits in früheren Bewertungen anerkannt, einschließlich der Niederschrift des Beratungsgesprächs vom

26. Februar 2025. [15; 21; 22]. Die Exazerbationsraten berechnet auf ein Jahr und die Zeit bis zu einer Exazerbation werden für die Beurteilung dabei als sinnvoll und klinisch relevant angesehen [23; 24]. Darüber hinaus ist der Endpunkt der Gesamtanzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen sowohl klinisch als auch patientenrelevant, insbesondere zur Minimierung langfristiger Nebenwirkungen durch wiederholte Kortikosteroidtherapien.

ACQ-5

Der ACQ-5 ist ein etablierter Fragebogen, der zur Beurteilung der Asthmakontrolle der Patienten entwickelt wurde und schnell und einfach ausgefüllt werden kann [25; 26]. Er bildet dabei die Symptomatik und die Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten aus Sicht des Patienten ab. Die Fragen sind so gestaltet, dass sie vom Patienten selbst ausgefüllt werden können.

Der ACQ -5 besteht aus fünf einzelnen Items, die die Häufigkeit und/oder Ausprägung von Asthmasymptomen (nächtliches Erwachen durch Asthmasymptome, Stärke der Symptome am Morgen, Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten, Atemnot, Keuchen) über die vorherige Woche messen. Die Skala der einzelnen Items reicht von 0 -6, wobei 0 dem besten Wert (keine Beeinträchtigung/Einschränkung) und 6 dem schlechtesten Wert (vollständige Beeinträchtigung/Einschränkung) entspricht. Ein Wert von $\leq 0,75$ zeigt ein gut kontrolliertes Asthma an, während ein Wert von 1,5 auf schlecht kontrolliertes Asthma hinweist [27]. Der Fragebogen wurde zu Baseline (Woche 0) bis Visite 17 (Woche 52) durch den Patient direkt ausgefüllt.

Der ACQ -5 wurde im vorliegenden Dossier bezüglich der Veränderung gegenüber Baseline als auch in einer Responderanalyse unter Verwendung eines Responsekriteriums nach IQWiG-Methodik (15 % der Skalenspannweite) ausgewertet. Eine Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkten gilt im Dossier daher als klinisch signifikante Veränderung (*minimal clinically important difference*, MCID).

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt Asthmakontrolle ist klinisch relevant, da eine unzureichende Kontrolle von Asthma oder Asthmasymptomen mit einem erhöhten Risiko für Exazerbationen verbunden ist [28; 29]. Die GINA-Report betont ebenfalls die Bedeutung der Asthmakontrolle [3]. Daher ist die Bewertung der Asthmasymptome einer der wesentlichen Endpunkte, die in der klinischen Forschung verwendet werden [30].

Der ACQ-5 wurde von Juniper et al. entwickelt, um die Asthmakontrolle zu bewerten, und ist als patientenrelevantes Instrument validiert [25-27]. Der G-BA hat den Endpunkt ACQ-5 in früheren Verfahren als patientenrelevant anerkannt und für die frühe Nutzenbewertung herangezogen [21; 22; 31]. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 9 Juli 2020 wurde

auch der ACQ-5 als krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Morbidität als geeigneter Endpunkt benannt [24].

PGI-C

Der PGI-C ist eine einzige, vom Patienten berichtete Bewertung, die die allgemeine Veränderung des Schweregrads des Asthmas im Vergleich zur Baseline (Tag 1), vor Beginn der Studienintervention bewertet.

Die Patienten bewerteten die Veränderung des Schweregrads ihres Asthmas auf einer Fünf-Punkte-Skala (1 = stark verbessert; 2 = minimal verbessert; 3 = keine Veränderung; 4 = minimal verschlechtert; 5 = stark verschlechtert).

Der Endpunkt wurde in Woche 12, Woche 20, Woche 26, Woche 40 und Woche 52 erhoben. Die Bewertungen wurden elektronisch erfasst.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Der PGI-C ist ein indikations- und symptomübergreifendes, patientenberichtetes Instrument, das die Wirksamkeit der Behandlung beurteilt und Rückschlüsse auf den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten zulässt. Er ist ein geeignetes Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wird gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Der PGI-C ist ein etabliertes Bewertungsinstrument, das ebenfalls bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren als valide eingestuft wurde [32; 33].

PGI-S

Der PGI-S ist eine einzige, vom Patienten berichtete Bewertung, die den Schweregrad der Asthmasymptome zu einem bestimmten Zeitpunkt bewertet.

Die Patienten bewerten die Schweregrad ihres Asthmas auf einer Fünf-Stufen-Skala (1 = keine Symptome; 2 = milde Symptome; 3 = moderate Symptome; 4 = schwere Symptome; 5 = sehr schwere Symptome).

Der Endpunkt wurde bei Screening, der Randomisierung, in Woche 0, Woche 12, Woche 20, Woche 26, Woche 40 und Woche 52 erhoben. Die Bewertungen wurden elektronisch erfasst.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.6 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Der PGI-S ist ein etabliertes Bewertungsinstrument, das die Veränderungen in der Schwere der allgemeinen Symptomatik unmittelbar widerspiegelt und somit die Patientenrelevanz dieses

Endpunkts betont. Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV gilt die Bewertung der Symptomschwere mittels PGI-S als patientenrelevanter Endpunkt.

Der PGI-S gewährleistet eine standardisierte Patientenbeurteilung und wurde bereits in früheren Nutzenbewertungen als valide bewertet [32; 34].

ADSD/ANSD

ADSD und ANSD sind von Patienten täglich berichtete Endpunkte, durch welche die Veränderungen der Symptome sowohl tagsüber als auch bei Nacht dokumentiert werden. Der ADSD und ANSD wurden von der Asthma-Arbeitsgruppe des Patient-Reported Outcomes (PRO)-Konsortiums (in Übereinstimmung mit den PRO-Leitlinien der Food and Drug Administration [FDA]) entwickelt, um eine umfassende und zuverlässige Bewertung der Asthmasymptome aus Patientenperspektive zu ermöglichen [35; 36].

Mithilfe von 6 Items werden Symptome wie Atembeschwerden, Keuchen, Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust, Brustschmerzen und Husten bewertet. Das Ziel der Erhebung dieser Symptome ist eine ganzheitliche Beurteilung der Schwere der Asthmaerkrankung und -kontrolle. Der Endpunkt wurde in Übereinstimmung mit den Best Practice Guidelines entwickelt [35; 37]. Die Patienten sollten den ADSD und ANSD täglich ausfüllen (bis zur Woche 16 und dann während der 7 Tage vor jedem Studienbesuch bis zur Woche 52), um den Schweregrad ihrer Asthmasymptome tagsüber (ADSD) und in der vergangenen Nacht (ANSD) auf einer 11-Punkte-Skala zu bewerten (von 0 („Keine Symptome“) bis 10 („So schlimm, wie man es sich vorstellen kann“)).

Die Auswertung des ADSD und ANSD erfolgt im vorliegenden Dossier sowohl bezüglich der Veränderung gegenüber Baseline als auch in einer Responderanalysen unter Verwendung eines Responsekriteriums nach IQWiG-Methodik (15 % der Skalenspannweite). Eine signifikante Verbesserung wurde daher als Reduktion um $\geq 1,5$ Punkte für den ADSD und um $\geq 1,5$ Punkte für den ANSD definiert.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Objektive klinische Messungen erfassen die tägliche Belastung durch Asthma häufig nicht vollständig, was den Bedarf an patientenberichteten Instrumenten unterstreicht. Der ADSD/ANSD schließt diese Lücke, indem er Patienten ermöglicht, die Häufigkeit und Schwere ihrer Symptome wie Atemnot, Brustenge und Husten, zu dokumentieren [38]. Der ADSD und ANSD spiegeln die Auswirkungen von Asthma auf die täglichen Aktivitäten, die Schlafqualität und das allgemeine Wohlbefinden wider und sind daher als patientenrelevant zu betrachten. In der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch am 26. Februar 2025 stimmt der G-BA damit überein, dass ADSD/ANSD patientenrelevant sind [15].

Beide Instrumente, ADSD und ANSD, wurden einer strengen psychometrischen Prüfung unterzogen und zeigen eine hohe Zuverlässigkeit, Validität und Sensitivität gegenüber

klinischen Veränderungen [35; 37; 38]. Darüber hinaus werden sie von der FDA als validierte und aussagekräftige Endpunkte in klinischen Studien anerkannt [36].

4.2.5.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SGRQ

Der SGRQ ist ein etablierter, selbstauszufüllender Fragebogen, der zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei obstruktiven Atemwegserkrankungen inkl. Asthma bronchiale entwickelt wurde. Er umfasst 50 Fragen, wurde in 77 Sprachen übersetzt und ist international validiert [39; 40].

Die Auswertung des SGRQ erfolgte für die einzelnen Domänen (Symptome, Aktivität und Belastung) und den Gesamtscore. Der Gesamtscore spiegelt den Einfluss der Krankheit auf den allgemeinen Gesundheitszustand wider. Der Gesamtscore und die einzelnen Domänen können Werte zwischen 0 und 100 annehmen. Je höher der Gesamtscore, desto größer ist die Beeinträchtigung [41]. Der SGRQ wurde im vorliegenden Dossier sowohl bezüglich der Veränderung gegenüber Baseline als auch in einer Responderanalyse unter Verwendung eines Responsekriteriums nach IQWiG-Methodik (15 % der Skalenspannweite) ausgewertet. Als Responder wurden Patienten mit einem SGRQ-Score von 15 Einheiten (MCID) unter dem Baselinewert oder niedriger definiert.

Der Fragebogen wurde vom Patienten elektronisch in Woche 0, Woche 4, Woche 12, Woche 26, Woche 40 und Woche 52 ausgefüllt.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Eine Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität ist ein wichtiges Ziel der Asthmabehandlung. Um dieses subjektive Gesundheitserleben entsprechend abbilden zu können, wurde das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt, mit dem Ziel körperliche, emotionale, mentale, soziale und verhaltensbezogene Komponenten des Befindens und der Funktionsfähigkeit im Alltag aus Sicht der Patienten zu erfassen [2; 19]. Der SGRQ ist einer der am häufigsten verwendeten Fragebögen zur Bewertung des subjektiven Gesundheitszustands von Patienten mit Atemwegserkrankungen [42]. Als krankheitsspezifisches Instrument erfasst er die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den Bereichen Symptome, Alltagsaktivitäten und psychosoziale Auswirkungen und liefert somit ein umfassendes Bild des Behandlungserfolgs aus Patientensicht [43]. Er erfasst zuverlässig die wichtigsten Symptome und die individuelle Belastung durch die Krankheit bei schwerem Asthma [41; 44; 45]. Daher ist er ein klinischer und patientenrelevanter Endpunkt.

Der SGRQ verfügt über robuste psychometrische Eigenschaften, die speziell bei schwerem Asthma validiert wurden, und erfüllt die Anforderungen an Reliabilität, Validität und Responsivität in dieser Patientengruppe [41; 44]. Der G-BA hat bereits in vergangenen

Verfahren den SGRQ als validen, patientenrelevanten Endpunkt zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Rahmen der frühen Nutzenbewertung akzeptiert [46].

4.2.5.2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse waren als unerwartete medizinische Ereignisse definiert, die entweder mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Ein UE kann demnach ein ungünstiges und ungewolltes Anzeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefunds), Symptom oder eine Krankheit (neu oder verschlimmert) sein, das zeitlich mit der Anwendung einer Studienintervention assoziiert ist.

Der Prüfarzt und das Studienpersonal waren für die Ermittlung, Dokumentation und Meldung von Ereignissen verantwortlich, die der Definition eines UE oder SUE entsprachen. Gemeldete Ereignisse wurden elektronisch im eCRF erfasst. Für Patienten, die nicht an der Opel Label Extension (OLE)-Studie teilnahmen, wurden Informationen zu UE von Beginn der Studienintervention (Woche 0) bis zur Follow-up Visite (Woche 56) gesammelt. Für Patienten die an der OLE-Studie teilnahmen, wurde Informationen zu UE in der RCT bis zur Exit-Visite (Woche 52) gesammelt.

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 26.1 nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) kodiert.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist auch vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Auch gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen, vorliegt [47].

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode

mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf 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 zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell^{7,8} in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁹ 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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{10,6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel 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 Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁶ 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.

⁷ Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Syn Methods* 2024; 15: 275 -287.

⁸ IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

⁹ 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.

¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557 -560.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 sind zeitgleich durchgeführte, replizierte, 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, Parallelgruppenstudien. Beide Studien basieren auf ähnlichen Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen (SAP) mit identischen Einschlusskriterien und der gleichen Operationalisierung der Endpunkte. Die Studien sind auch hinsichtlich der Fragestellung und Intervention identisch, da beide Studien die Sicherheit und Wirksamkeit von Depemokimab bei Patienten mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, untersuchen, das trotz der SoC mit hochdosierten ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma- Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.

Aufgrund der identischen Indikation und betrachteten Behandlungsarme, der ähnlichen Designs und Hypothesenstellung sowie vergleichbarer Patientenkollektive der beiden Studien ist eine Meta-Analyse methodisch gerechtfertigt. Wie in den IQWiG-Methoden empfohlen, wird auf eine statistische Zusammenfassung bei zu großer Heterogenität von Ergebnissen verzichtet.

Die Meta-Analysen im vorliegenden Modul basiert jeweils auf den IPD der Einzelstudien SWIFT-1 und SWIFT-2.

Statistische Methodik der Meta-Analyse:

Die Effektschätzer werden auf Basis der gepoolten Daten berechnet. Für die Jahresrate wird ein Generalized Linear Model (GLM) mit einer Negativ-Binomialverteilung verwendet, dass die Studie (SWIFT-1 oder SWIFT-2), die Behandlungsgruppe, die Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+), die geografische Region sowie die prä-Bronchodilatator vorhergesagte Einsekundenkapazität (FEV₁) in % des geschätzten Sollwerts zu Baseline als Kovariablen einbezieht.

Die Zeit bis zur ersten Exazerbation wird mittels eines Cox proportional hazards models analysiert, wobei die gleichen Kovariablen berücksichtigt werden.

Für stetige Variablen wird ein Mixed Models Repeated Measures (MMRM) verwendet, dass die Kovariablen Studie, Behandlungsgruppe, Exazerbationsgeschichte, geografische Region, Studienvisite, Baselinewert und prä-Bronchodilatator vorhergesagte FEV₁ in % des geschätzten Sollwerts zu Baseline berücksichtigt. Das MMRM schließt auch Interaktionen zwischen Baseline und Studienvisite sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite ein. Der Behandlungseffekt wird als Differenz der mittleren Veränderung gegenüber Baseline zwischen Depemokimab und Placebo ermittelt, wobei das korrigierte Hedges' g und das zugehörige 95% Konfidenzintervall (KI) aus den Least Square Mean (LS Mean) und den Standardfehlern (SE) berechnet werden.

Die Meta-Analyse für binäre Variablen (Responderanalysen) basiert auf einem Generalized Linear Mixed Model (GLMM) mit einer Logit-Link-Funktion, wobei die gleichen Kovariablen

wie zuvor berücksichtigt werden. Der Behandlungseffekt wird durch Odds Ratios (OR) und relative Risiken (RR) sowie deren 95% KI und p-Werte gemessen. Ein logistisches Regressionsmodell (für OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (für RR) werden verwendet.

Die Analyse der UE wird analog zu den Wirksamkeitsanalysen durchgeführt. OR, Risikodifferenzen (RD) und RR werden basierend auf Häufigkeiten mit den entsprechenden 95 %-KI berechnet. Bei gepoolten Daten sind KIs asymptotisch und werden von Regressionsmodellen mit Kovariaten der Behandlungsgruppe und der Studie abgeleitet. Das Odds Ratio ergibt sich aus der logistischen Regression, die Risikodifferenz aus dem Binomialmodell mit Identitätslink und das relative Risiko und der p-Wert aus der Poisson-Regression mit einer logarithmischen Verknüpfung.

Die Heterogenität/Interaktionstests werden mittels des Interaktionsterms Studie*Behandlung bestimmt, und der entsprechende p-Wert wird berichtet.

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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. 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 darstellen¹¹. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)¹² oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)¹³ sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)¹⁴.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta¹⁵ etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

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 nur durch Zufall erklärbar ist¹⁶.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise 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).

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105 -3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312 -324.

¹⁵ Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1 -40.

¹⁶ 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^{17, 18, 19}

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 gegebenenfalls 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 (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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

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

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

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
SWIFT-1 (206713)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Depemokimab + SoC, Placebo + SoC
SWIFT-2 (213744)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Depemokimab + SoC, Placebo + SoC
NIMBLE ^a (206785)	ja	ja	laufend	52 Wochen	Depemokimab + SoC, Mepolizumab oder Benralizumab + SoC
a: Die Studie NIMBLE ist noch nicht abgeschlossen, zur Einreichung des Dossiers stehen noch keine verfügbaren Daten bereit.					

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

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Information hat den Stand vom 12.01.26.

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

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NIMBLE (206785)	Einschlusskriterien der Studie entsprechen nicht der Indikation

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

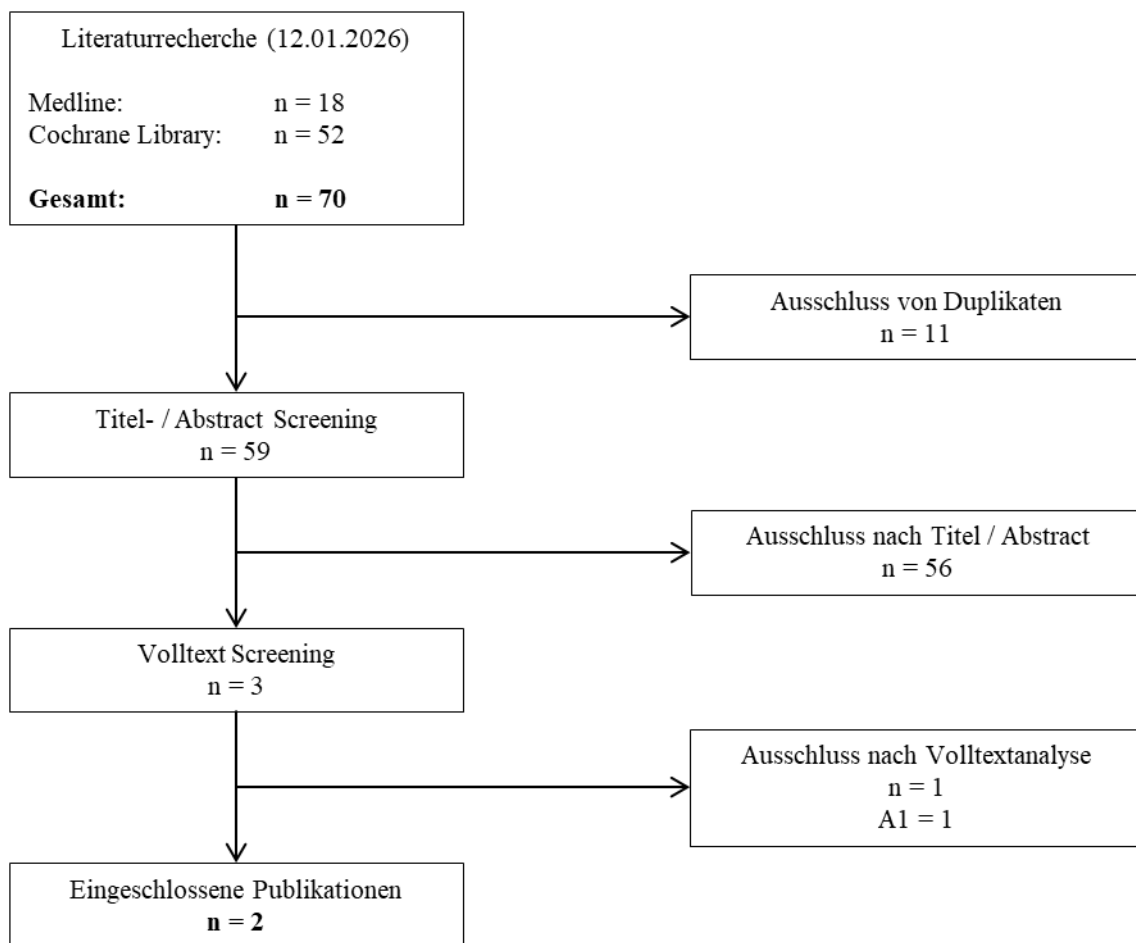


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 70 Treffer. Nach Ausschluss von 11 Duplikaten wurden die verbleibenden 59 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 56 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden 3 Publikationen im Volltext gesichtet und letztlich 2 als relevant eingeschlossen. Die 2 Publikationen beziehen sich auf die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 [48; 49].

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 Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-6: 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 Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
SWIFT-1 (206713)	CT NCT04719832, [50] EudraCT 2020 -003632 -25 [51]	ja	ja	abgeschlossen
SWIFT-2 (213744)	CT NCT04718103, [52] EudraCT 2020 -003611 -10 [53]	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 4-6 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Tabelle 4-6 hat den Stand 12.01.2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Tabelle 4-7 hat den Stand 12.01.2026.

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. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-8: 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])
placebokontrolliert						
SWIFT-1 (206713)	ja	ja	nein	ja [16]	ja [50; 51]	ja [48; 49]
SWIFT-2 (213744)	ja	ja	nein	ja [17]	ja [52; 53]	
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SWIFT-1 (206713)	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische Studie	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit einem eosinophilen Phänotyp Alter ≥ 12 Jahre Eine dokumentierte ärztliche Asthmad Diagnose seit ≥ 2 Jahren Zuvor bestätigte Vorgeschichte von ≥ 2 Exazerbationen, die eine Behandlung mit SCS erforderte in den 12 Monaten vor Visite 1, trotz der Anwendung von mittel- bis hochdosierten ICS Eine erhöhte periphere Blut-Eosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/μL, in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 oder Eosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/μL bei der Screening-Visite 1 FEV₁: Alter ≥ 18 Jahren: prä-Bronchodilatator FEV₁ < 80 % des erwarteten Wertes (NHANES III) zu Visite 1; FEV₁: Alter 12 -17 Jahre: prä-Bronchodilatator FEV₁ < 90 % des erwarteten Wertes (NHANES III) zu Visite 1 oder ein FEV₁: FVC Ratio < 0,8 zur Visite 1	Randomisierte Patienten: Depemokimab 100 mg s.c. (n = 259) Placebo s.c. (n = 136) Full Analysis Set (FAS): Depemokimab 100 mg s.c. (n = 250) Placebo s.c. (n = 132) FAS-High-dose ICS Population: Depemokimab 100 mg s.c. (n = 132) Placebo s.c. (n = 71)	Pre-Screening: 0-2 Wochen Run-in: 1-6 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen Follow-Up Visite: 4 Wochen nach der Exit-Visite (nur für Patienten, die nicht an der OLE-Studie teilnahmen)	144 Studienzentren in 12 Ländern: Kanada, China, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Polen, Russland, Spanien, UK und USA Studienzeitraum: 17. März 2021– 21. November 2023	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Jährliche Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen^a <u>Sekundäre & weitere Endpunkte:</u> - SGRQ - ACQ -5 - Jährliche Rate von Asthma-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder eine Visite in der Notaufnahme erfordern - Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen - ADSD/ANSD - PGI-C - PGI-S

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Regelmäßige Behandlung mit mittel- bis hochdosierten ICS in den 12 Monaten vor Visite 1 (mit oder ohne OCS Erhaltungstherapie) Behandlung mit mindestens einem zusätzlichen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie, neben ICS, seit mindestens 3 Monaten				• Unerwünschte Ereignisse
SWIFT-2 (213744)	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische Studie	Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit einem eosinophilen Phänotyp Alter ≥ 12 Jahre Eine dokumentierte ärztliche Asthmadiagnose seit ≥ 2 Jahren Zuvor bestätigte Vorgeschichte von ≥ 2 Exazerbationen, die eine Behandlung mit SCS erforderte in den 12 Monaten vor Visite 1, trotz der Anwendung von mittel- bis hochdosierten ICS Eine erhöhte periphere Blut-Eosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/μL, in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 oder Eosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/μL bei der Screening-Visite 1 FEV₁: Alter ≥ 18 Jahren: prä-Bronchodilatator FEV₁ < 80 % des erwarteten	Randomisierte Patienten: Depemokimab 100 mg s.c. (n = 263) Placebo s.c. (n = 134) Full Analysis Set (FAS): Depemokimab 100 mg s.c. (n = 252) Placebo s.c. (n = 128) FAS-High-dose ICS Population: Depemokimab 100 mg s.c. (n = 158)	Pre-Screening: 0-2 Wochen Run-in: 1-6 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen Follow-Up Visite: 4 Wochen nach der Exit-Visite (nur für Patienten, die nicht an der OLE-Studie teilnahmen)	187 Studienzentren in 11 Ländern: Australien, Kanada, Tschechien, Frankreich, Ungarn, Italien, Japan, Polen, Spanien, Taiwan und USA Studienzeitraum: 04. Februar 2021–11. April 2024	<u>Primärer Endpunkt:</u> Jährliche Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen^a <u>Sekundäre & weitere Endpunkte:</u> • SGRQ • ACQ -5 • Jährliche Rate von Asthma-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder eine Visite in der Notaufnahme erfordern • Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikanten

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Wertes (NHANES III) zu Visite 1; FEV₁: Alter 12 -17 Jahre: prä-Bronchodilatator FEV₁ < 90 % des erwarteten Wertes (NHANES III) zu Visite 1 oder ein FEV₁: FVC Ratio < 0,8 zur Visite 1 Regelmäßige Behandlung mit mittel- bis hochdosierten ICS in den 12 Monaten vor Visite 1 (mit oder ohne OCS Erhaltungstherapie) Behandlung mit mindestens einem zusätzlichen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie, neben ICS, seit mindestens 3 Monaten	Placebo s.c. (n = 68)			Asthma-Exazerbationen • ADSD/ANSD • PGI-C • PGI-S • Unerwünschte Ereignisse
a: Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen werden definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, die den Einsatz von SCS (i.m., i.v. oder oral) und/oder eine Hospitalisierung und/oder einen Visite in der Notaufnahme erfordert. Der notwendige Gebrauch von Kortikosteroiden im Rahmen einer klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation wurde definiert, als eine mindestens 3 Tage andauernde Therapie im Falle i.v. oder oraler Verabreichungen, oder mindestens einer einmaligen i.m. Injektion. Für Patienten, die bereits dauerhaft eine Therapie mit SCS erhielten, war eine mindestens doppelte Dosis der bestehenden Erhaltungsdosis Voraussetzung. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Depemokimab	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
SWIFT-1 (206713)	Depemokimab 100 mg s.c. einmal alle 26 Wochen (Woche 0 und Woche 26)	Placebo s.c. einmal alle 26 Wochen (Woche 0 und Woche 26)	<u>Vorbehandlung:</u> Vorbehandlung mit mittel- bis hochdosierten ICS und mindestens einer zusätzlichen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie [z. B. LABA, LAMA, LTRA oder Theophyllin] mit oder ohne gleichzeitiger Behandlung mit OCS Zusätzliche Asthma-Medikamente wie Theophyllin und Antileukotriene waren als Begleitmedikation, unter der Bedingung, dass sie in den drei Monaten vor dem Screening regelmäßig eingenommen wurden, zulässig. Albuterol/Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt und wurde zur Verfügung gestellt. Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (CPAP) oder bilevel positiver Atemwegsdruck (BiPAP) zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe waren erlaubt, wenn die Behandlung vor der Screening-Visite begonnen wurde. Eine allergenspezifische Immuntherapie war erlaubt, sofern sie in den letzten 6 Monaten vor dem Screening regelmäßig eingenommen worden war. <u>Behandlung:</u> Während der Behandlungsphase werden insgesamt 2 Dosen des Studienmedikaments s.c. über eine vorgefüllte Sicherheitsspritze (Pre-filled safety syringe, PFS) verabreicht: in Woche 0 und Woche 26. <u>Nachbeobachtung:</u> Patienten, die nicht an der OLE-Studie teilnahmen, absolvierten eine 4-wöchige Follow-up-Phase nach der Exit-Visite (Woche 52)
SWIFT-2 (213744)	Depemokimab 100 mg s.c. einmal	Placebo s.c. einmal alle 26 Wochen	<u>Vorbehandlung:</u>

Studie	Depemokimab	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
	alle 26 Wochen (Woche 0 und Woche 26)	(Woche 0 und Woche 26)	Vorbehandlung mit mittel- bis hochdosierten ICS und mindestens einer zusätzlichen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie[z. B. LABA, LAMA, LTRA oder Theophyllin] mit oder ohne gleichzeitiger Behandlung mit OCS Zusätzliche Asthma-Medikamente wie Theophyllin und Antileukotriene waren als Begleitmedikation, unter der Bedingung, dass sie in den drei Monaten vor dem Screening regelmäßig eingenommen wurden, zulässig. Albuterol/Salbutamol war als Notfallmedikation während der Studie erlaubt und wurde zur Verfügung gestellt. Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (CPAP) oder bilevel positiver Atemwegsdruck (BiPAP) zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe waren erlaubt, wenn die Behandlung vor der Screening-Visite begonnen wurde. Eine allergenspezifische Immuntherapie war erlaubt, sofern sie in den letzten 6 Monaten vor dem Screening regelmäßig eingenommen worden war <u>Behandlung:</u> Während der Behandlungsphase werden insgesamt 2 Dosen des Studienmedikaments s.c. über PFS verabreicht: in Woche 0 und Woche 26. <u>Nachbeobachtung:</u> Patienten, die nicht an der OLE-Studie teilnahmen, absolvierten eine 4-wöchige Follow-up-Phase nach der Exit-Visite (Woche 52)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens wird aus beiden pivotalen Zulassungsstudien, SWIFT-1 und SWIFT-2, jeweils eine Subpopulation herangezogen, die der Indikation gemäß Fachinformation entspricht. Es werden also nur die Patienten berücksichtigt, die trotz einer patientenindividuellen Therapieeskalation mit hochdosierten ICS plus eines weiteren Arzneimittels zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert sind. Patienten, die ICS in einer mittleren Dosis erhalten haben, werden aus den Analysen für das vorliegende Modul somit ausgeschlossen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie SWIFT-1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SWIFT-1 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsphase (RCT)		Gesamt (N = 203)
	Depemokimab + SoC (N = 132)	Placebo + SoC (N = 71)	
Patientencharakteristika			
Alter (Jahre) ^a			
n	132	71	203
MW (SD)	54,50 (13,31)	56,60 (12,80)	55,20 (13,14)
Median	57,00	56,00	57,00
Min; Max	20; 78	23; 78	20; 78
Altersgruppe, n (%) ^a			
12 - 17 Jahre alt	0	0	0
18 -64 Jahre alt	101 (77 %)	48 (68 %)	149 (73 %)
≥ 65 Jahre alt	31 (23 %)	23 (32 %)	54 (27 %)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	61 (46 %)	30 (42 %)	91 (45 %)
Weiblich	71 (54 %)	41 (58 %)	112 (55 %)
Abstammung, n (%)			
Weiß	123 (93 %)	66 (93 %)	189 (93 %)
Asiatisch	8 (6 %)	4 (6 %)	12 (6 %)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (<1 %)	1 (1 %)	2 (<1 %)
Ureinwohner Hawaiis/der pazifischen Inseln	0	0	0
Ureinwohner Amerikas/Alaskas	0	0	0
Ethnie, n (%)			
Hispanisch oder Latino	3 (2 %)	5 (7 %)	8 (4 %)
Nicht Hispanisch oder Latino	129 (98 %)	66 (93 %)	195 (96 %)
Region, n (%)			
Europa	107 (81 %)	56 (79 %)	163 (80 %)
USA	9 (7 %)	7 (10 %)	16 (8 %)
Rest der Welt	16 (12 %)	8 (11 %)	24 (12 %)
Körpergröße (cm)			
n	132	71	203
MW (SD)	169,03 (9,51)	168,12 (10,12)	168,71 (9,71)
Median	170,00	169,00	170,00
Min; Max	145,0; 195,6	142,0; 188,0	142,0; 195,6
Körpergewicht (kg)			
n	132	71	203
MW (SD)	80,98 (18,192)	81,87 (18,61)	81,29 (18,30)
Median	79,00	83,00	79,00
Min; Max	47,0; 138,0	51,0; 148,2	47,0; 148,2
Body Mass Index (kg/m2), n			
n	132	71,00	203,00
MW (SD)	28,30 (5,75)	28,94 (6,15)	28,52 (5,88)
Median	27,70	27,80	27,77
Min; Max	18,7; 49,8	18,6; 53,1	18,6; 53,1

SWIFT-1 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsphase (RCT)		Gesamt (N = 203)
	Depemokimab + SoC (N = 132)	Placebo + SoC (N = 71)	
Krankheitsspezifische Merkmale			
Dauer der Asthma Erkrankung (Jahre)			
n	132	71	203
< 1	0	0	0
≥ 1 bis < 5	6 (5 %)	6 (8 %)	2 (6 %)
≥ 5 bis < 10	19 (14 %)	10 (14 %)	29 (14 %)
≥ 10 bis < 15	24 (18 %)	14 (20 %)	38 (19 %)
≥ 15 bis < 20	18 (14 %)	10 (14 %)	28 (14 %)
≥ 20 bis < 25	16 (12 %)	6 (8 %)	22 (11 %)
≥ 25	49 (37 %)	25 (35 %)	74 (36 %)
MW (SD)	23,30 (15,63)	21,60 (15,70)	22,70 (15,63)
Median	19,00	17,00	18,00
Min; Max	2; 65	3; 71	2; 71
SGRQ-Gesamtscore zu Baseline			
n	129	70	
MW (SD)	49,1 (19,70)	47,5 (20,62)	-
Median	51,6	45,2	
Min; Max	2; 91	3; 93	
ACQ -5-Score zu Baseline			
n	129	70	
MW (SD)	2,5 (1,14)	2,5 (1,17)	-
Median	2,4	2,5	
Min; Max	0; 6	0; 6	
prä-Bronchodilatator FEV ₁ (L) zu Baseline			
n	131	71	-
MW (SD)	3,067 (0,9013)	2,908 (0,9334)	
Median	3,013	2,822	
Min; Max	1,57; 6,08	0,86; 4,96	
Anzahl der Eosinophilen im peripheren Blut, n (%)			
n	132	71	203
≥ 300 Zellen/μL in den 12 Monaten vor Screening	61 (46 %)	32 (45 %)	93 (46 %)
≥ 150 Zellen/μL bei Screening	118 (89 %)	66 (93 %)	184 (91 %)
Patienten, die vor der Studie aufgrund ihres Asthmas intubiert wurden, n (%)			
n	132	71	203
Ja	7 (5 %)	2 (3 %)	9 (4 %)
Nein	125 (95 %)	69 (97 %)	194 (96 %)
Dauerhafter OCS Gebrauch zu Baseline, n (%)			
n	132	71	203
Ja	6 (5 %)	6 (8 %)	12 (6 %)
Nein	126 (95 %)	65 (92 %)	191 (94 %)
OCS-Tagesdosis zu Baseline (Prednison-Äquivalent), n (%)			

SWIFT-1 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsphase (RCT)		
	Depemokimab + SoC (N = 132)	Placebo + SoC (N = 71)	Gesamt (N = 203)
n	6	6	12
< 7,5 mg/day	4 (67 %)	3 (50 %)	7 (58 %)
≥ 7,5 - < 15 mg/day	2 (33 %)	1 (17 %)	3 (25 %)
≥ 15 - < 30 mg/day	0	2 (33 %)	2 (17 %)
≥ 30 mg/day	0	0	0
MW (SD)	6,67 (2,582)	10,00 (6,325)	8,33 (4,924)
Median	5,00	7,50	5,00
Min; Max	5,0; 10,0	5,0; 20,0	5,0; 20,0
Gesamt-IgE (µ/mL)			
n	132	71	203
MW (SD)	146,57 (1,41)	195,43 (1,55)	162,09 (1,46)
Median	163,05	183,80	165,10
Min; Max	1,9; 4794,0	4,2; 5265,6	1,90; 5265,6
a: Das Alter wird imputiert, wenn das Geburtsdatum nicht vollständig angegeben ist. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [16]			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studie SWIFT-2 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SWIFT-2 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsphase (RCT)		
	Depemokimab + SoC (N = 158)	Placebo + SoC (N = 68)	Gesamt (N = 226)
Patientencharakteristika			
Alter (Jahre)^a			
n	158	68	226
MW (SD)	53,9 (14,45)	50,6 (15,56)	52,9 (14,84)
Median	57,0	52,0	54,5
Min; Max	12; 77	12; 79	12; 79
Altersgruppe, n (%)^a			
12 - 17 Jahre alt	6 (4 %)	3 (4 %)	9 (4 %)
18 - 64 Jahre alt	109 (69 %)	54 (79 %)	163 (72 %)
≥ 65 Jahre alt	43 (27 %)	11 (16 %)	54 (24 %)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	63 (40 %)	26 (38 %)	89 (39 %)
Weiblich	95 (60 %)	42 (62 %)	137 (61 %)
Abstammung, n (%)			
Weiß	106 (67 %)	45 (66 %)	151 (67 %)
Asiatisch	41 (26 %)	19 (28 %)	60 (27 %)
Schwarz oder Afroamerikanisch	10 (6 %)	2 (3 %)	12 (5 %)
Ureinwohner Hawaiis/der pazifischen Inseln	0	0	0
Ureinwohner Amerikas/Alaskas	1 (< 1 %)	1 (1 %)	2 (< 1 %)
Ethnie, n (%)			
	15 (9 %)	4 (6 %)	19 (8 %)
	143 (91 %)	64 (94 %)	207 (92 %)

SWIFT-2 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsphase (RCT)		Gesamt (N = 226)
	Depemokimab + SoC (N = 158)	Placebo + SoC (N = 68)	
Hispanisch oder Latino Nicht Hispanisch oder Latino			
Region, n (%)			
Europa	76 (48 %)	36 (53 %)	112 (50 %)
USA	40 (25 %)	12 (18 %)	52 (23 %)
Rest der Welt	42 (27 %)	20 (29 %)	62 (27 %)
Körpergröße (cm)			
n	158	68	226
MW (SD)	166,29 (9,815)	165,75 (9,049)	166,13 (9,574)
Median	166	164,55	165,1
Min; Max	143,7; 191	147,9; 191	143,7; 191
Körpergewicht (kg)			
n	158	68	226
MW (SD)	79,74 (21,649)	78,96 (20,937)	79,51 (21,394)
Median	75,1	75,8	75,4
Min; Max	34,6; 161	43,1; 139,6	34,6; 161
Body Mass Index (kg/m2), n			
n	158	68	226
MW (SD)	28,56 (6,061)	28,76 (7,392)	28,62 (6,474)
Median	27,96	27,87	27,96
Min; Max	14,2; 48,8	16,4; 56,6	14,2; 56,6
Krankheitsspezifische Merkmale			
Dauer der Asthma Erkrankung (Jahre)			
n	158	68	226
< 1	0	0	0
≥ 1 bis < 5	18 (11 %)	5 (7 %)	23 (10 %)
≥ 5 bis < 10	21 (13 %)	10 (15 %)	31 (14 %)
≥ 10 bis < 15	31 (20 %)	12 (18 %)	43 (19 %)
≥ 15 bis < 20	10 (6 %)	9 (13 %)	19 (8 %)
≥ 20 bis < 25	17 (11 %)	8 (12 %)	25 (11 %)
≥ 25	61 (39 %)	24 (35 %)	85 (38 %)
MW (SD)	24,1 (18,62)	23,5 (17,57)	23,9 (18,28)
Median	19,0	18,5	19
Min; Max	2; 73	2; 78	2; 78
SGRQ-Gesamtscore zu Baseline			
n	153	68	
MW (SD)	47,1 (15,99)	45,7 (19,86)	-
Median	46,0	47,5	
Min; Max	13; 98	9; 96	
ACQ -5-Score zu Baseline			
n	153	68	
MW (SD)	2,3 (0,96)	2,3 (1,03)	-
Median	2,2	2,3	
Min; Max	0; 5	0; 5	
prä-Bronchodilatator FEV₁ (L) zu Baseline			

SWIFT-2 FAS-High-dose ICS Population	Behandlungsphase (RCT)		Gesamt (N = 226)
	Depemokimab + SoC (N = 158)	Placebo + SoC (N = 68)	
n MW (SD) Median Min; Max	155 2,734 (0,8495) 2,615 1,20; 4,94	68 2,839 (0,9045) 2,659 1,15; 5,44	-
Anzahl der Eosinophilen im peripheren Blut n (%) n ≥ 300 Zellen/μL in den 12 Monaten vor Screening ≥ 150 Zellen/μL bei Screening	158 97 (61 %) 144 (91 %)	68 37 (54 %) 64 (94 %)	226 134 (59 %) 208 (92 %)
Patienten, die vor der Studie aufgrund ihres Asthmas intubiert wurden, n (%) n Ja Nein	158 2 (1 %) 156 (99 %)	68 1 (1 %) 67 (99 %)	226 3 (1 %) 223 (99 %)
Dauerhafter OCS Gebrauch zu Baseline, n (%) n Ja Nein	158 9 (6 %) 149 (94 %)	68 5 (7 %) 63 (93 %)	226 14 (6 %) 212 (94 %)
OCS-Tagesdosis zu Baseline (Prednison-Äquivalent), n (%) n < 7,5 mg/day ≥ 7,5 - < 15 mg/day ≥ 15 - < 30 mg/day ≥ 30 mg/day MW (SD) Median Min; Max	9 8 (89 %) 1 (11 %) 0 0 4,67 (2,385) 5,00 2,0; 10,0	5 3 (60 %) 2 (40 %) 0 0 6,00 (2,850) 5,00 2,5; 10,0	14 11 (79 %) 3 (21 %) 0 0 5,14 (2,538) 5,00 2,5; 10,0
Gesamt-IgE (μ/mL) n MW (SD) Median Min; Max	155 181,72 (1,428) 193,4 4,8; 16198,6	68 241,41 (1,365) 248,35 2,2; 2702,4	223 198,16 (1,412) 211,1 2,2; 16198,6
a: Das Alter wird imputiert, wenn das Geburtsdatum nicht vollständig angegeben ist. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [16]			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulation in der Metanalyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 (FAS-High-dose ICS Population)

Pooled <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsphase (RCT)		Gesamt (N = 429)
	Depemokimab + SoC (N = 290)	Placebo + SoC (N = 139)	
Patientencharakteristika			
Alter (Jahre) ^a n MW (SD) Median Min; Max	290 54,2 (13,92) 57 12;78	139 53,7 (14,48) 55 12; 79	429 54 (14,09) 56 12; 79
Altersgruppe, n (%) ^a 12 - 17 Jahre alt 18 -64 Jahre alt ≥ 65 Jahre alt	6 (2 %) 210 (72 %) 74 (26 %)	3 (2 %) 102 (73 %) 34 (24 %)	9 (2 %) 312 (73 %) 108 (25 %)
Geschlecht, n (%) Männlich Weiblich	124 (43 %) 166 (57 %)	56 (40 %) 83 (60 %)	180 (42 %) 249 (58 %)
Abstammung, n (%) Weiß Asiatisch Schwarz oder Afroamerikanisch Ureinwohner Hawaiis/der pazifischen Inseln Ureinwohner Amerikas/Alaskas Gemischte Abstammung	229 (79 %) 49 (17 %) 11 (4 %) 0 1 (< 1 %) 0	111 (80 %) 23 (17 %) 3(2 %) 0 1 (< 1 %) 1 (< 1 %)	340 (79 %) 72 (17 %) 14 (3 %) 0 2 (<1 %) 1 (< 1 %)
Ethnie, n (%) Hispanisch oder Latino Nicht Hispanisch oder Latino	18 (6 %) 272 (94 %)	9 (6 %) 130 (94 %)	27 (6 %) 402 (94 %)
Region, n (%) Europa USA Rest der Welt	183 (63 %) 49 (17 %) 58 (20 %)	92 (66 %) 19 (14 %) 28 (20 %)	275 (64 %) 68 (16 %) 86 (20 %)
Körpergröße (cm) n MW (SD) Median Min; Max	290 167,54 (9,757) 167,95 143,7; 195,6	139 166,96 (9,650) 166,00 142,0; 191,0	429 167,35 (9,715) 167,60 142,0; 195,6
Körpergewicht (kg) n MW (SD) Median Min; Max	290 80,30 (20,125) 77,40 34,6; 161,0	139 80,45 (19,763) 78,30 43,1; 148,2	429 80,35 (19,986) 78,00 34,6; 161,0
Body Mass Index (kg/m2), n n MW (SD)	290 28,44 (5,911)	139 28,85 (6,762)	429 28,57 (6,195)

Pooled <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsphase (RCT)		Gesamt (N = 429)
	Depemokimab + SoC (N = 290)	Placebo + SoC (N = 139)	
Median	27,75	27,80	27,77
Min; Max	14,2; 49,8	16,4; 56,6	14,2; 56,6
Krankheitsspezifische Merkmale			
Dauer der Asthma Erkrankung (Jahre)			
n	290	139	429
< 1	0	0	0
≥ 1 bis < 5	24 (8 %)	11 (8 %)	35 (8 %)
≥ 5 bis < 10	40 (14 %)	20 (14 %)	60 (14 %)
≥ 10 bis < 15	55 (19 %)	26 (19 %)	81 (19 %)
≥ 15 bis < 20	28 (10 %)	19 (14 %)	47 (11 %)
≥ 20 bis < 25	33 (11 %)	14 (10 %)	47 (11 %)
≥ 25	110 (38 %)	49 (35 %)	159 (37 %)
MW (SD)	23,7 (17,30)	22,5 (16,61)	23,3 (17,07)
Median	19,0	18,0	19,0
Min; Max	2; 73	2; 78	2; 78
Eosinophilenspiegel im peripheren Blut zu Baseline (GI/L)			
n	290	139	429
MW (SD)	0,354 (0,7878)	0,351 (0,8109)	0,353 (0,7944)
Median	0,340	0,350	0,340
Min; Max	0,00; 2,36	0,02; 4,44	0,00; 4,44
SGRQ-Gesamtscore zu Baseline			
n	282	138	420
MW (SD)	48,03 (17,775)	46,63 (20,194)	47,57 (18,592)
Median	48,04	46,48	47,48
Min; Max	1,6; 97,9	2,8; 95,7	1,6; 97,9
ACQ -5-Score zu Baseline			
n	282	138	420
MW (SD)	2,40 (1,051)	2,40 (1,101)	2,40 (1,066)
Median	2,40	2,40	2,40
Min; Max	0,0; 5,8	0,0; 5,8	0,0; 5,8
prä-Bronchodilatator FEV₁ (L) zu Baseline			
n	283	135	418
MW (SD)	1,854 (0,6508)	1,774 (0,6269)	1,828 (0,6436)
Median	1,775	1,718	1,755
Min; Max	0,61; 3,77	0,43; 3,80	0,43; 3,80
Anzahl der Eosinophilen im peripheren Blut n (%)			
n	290	139	429
≥ 300 Zellen/μL in den 12 Monaten vor Screening	158 (54 %)	69 (50 %)	227 (53 %)
≥ 150 Zellen/μL bei Screening	262 (90 %)	130 (94 %)	392 (91 %)
Patienten, die vor der Studie aufgrund ihres Asthmas intubiert wurden, n (%)			

Pooled <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsphase (RCT)		Gesamt (N = 429)
	Depemokimab + SoC (N = 290)	Placebo + SoC (N = 139)	
n	290	139	429
Ja	9 (3 %)	3 (2 %)	12 (3 %)
Nein	281 (97 %)	136 (98 %)	417 (97 %)
Dauerhafter OCS Gebrauch zu Baseline, n (%)			
n	290	139	429
Ja	15 (5 %)	11 (8 %)	26 (6 %)
Nein	275 (95 %)	128 (92 %)	403 (94 %)
OCS-Tagesdosis zu Baseline (Prednison-Äquivalent), n (%)			
n	15	11	26
< 7,5 mg/day	12 (80 %)	6 (55 %)	18 (69 %)
≥ 7,5 - < 15 mg/day	3 (20 %)	3 (27 %)	6 (23 %)
≥ 15 - < 30 mg/day	0	2 (18 %)	2 (8 %)
≥ 30 mg/day	0	0	0
MW (SD)	5,47 (2,581)	8,18 (5,255)	6,62 (4,080)
Median	5,00	5,00	5,00
Min; Max	2,0; 10,0	2,5; 20,0	2,0; 20,0
Gesamt-IgE (µ/mL)			
n	286	139	425
MW (SD)	167,20 (1,400)	216,71 (1,461)	182,01 (1,424)
Median	184,65	235,70	193,70
Min; Max	4,8; 16198,6	2,2; 5265,6	2,2; 16198,6
a: Das Alter wird imputiert, wenn das Geburtsdatum nicht vollständig angegeben ist. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [16]			

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.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

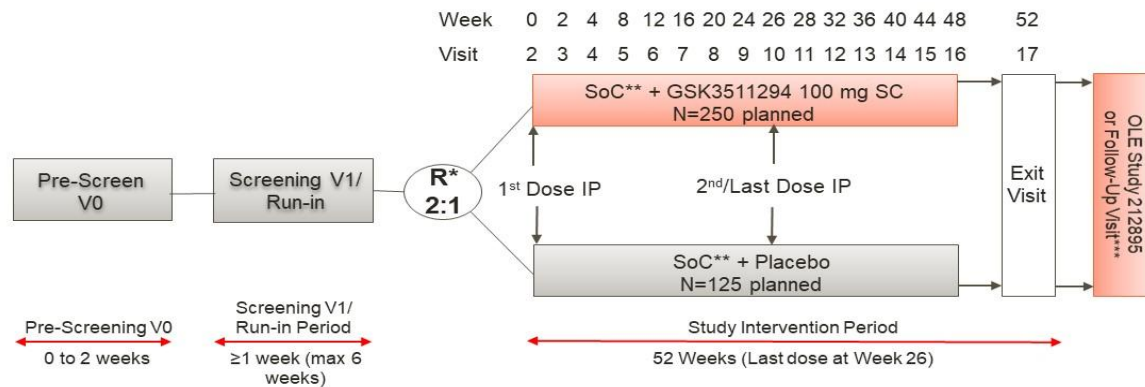
Studienbeschreibung

Die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 sind zeitgleich durchgeführte 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien. Diese Studien wurden konzipiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Depemokimab bei Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma mit einem eosinophilen Phänotyp trotz SoC mit mittel- bis hochdosierten ICS plus mindestens einem zusätzlichen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie zu bewerten. Alle Patienten wurden während der gesamten Studie mit ihrer bisherigen Asthmatherapie behandelt und erhielten die Studienintervention als zusätzliche Erhaltungstherapie.

Beide Studien umfassten sowohl männliche als auch weibliche erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren. Eingeschlossene Patienten mussten unkontrolliertes Asthma aufweisen, mit einer Vorgeschichte von wiederholten Exazerbationen (≥ 2 Exazerbationen in den vorangegangenen 12 Monaten) trotz bestehender Asthma-Erhaltungstherapie. Patienten mussten eine Blut-Eosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/ μL bei der Screening-Untersuchung oder ≥ 300 Zellen/ μL , dokumentiert in den 12 Monaten vor dem Screening aufweisen.

Die Studien bestanden aus einer Pre-Screening-Phase (0 -2 Wochen), einer Run-in-Phase (1-6 Wochen) und einer Studieninterventionsphase (52 Wochen). Nach der Run-in-Phase wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, um entweder zusätzliches Depemokimab (100 mg) oder ein entsprechendes Placebo zu erhalten. Die Randomisierung wurde basierend auf der Baseline-ICS-Dosis (mittlere oder hohe Dosis) stratifiziert. Zwei Dosen der Studienintervention wurden subkutan über eine vorgefüllte Sicherheitsspritze (PFS) bei der Randomisierung (Visite 2, Woche 0) und bei Visite 10 (Woche 26) verabreicht. Die Patienten erhielten während der gesamten Studie ihre bestehende Baseline-Asthmatherapie. Patienten, die beide Dosen der doppelblinden Behandlung erhalten hatten und 52 Wochen der Studienteilnahme abgeschlossen hatten, waren berechtigt, an der offenen OLE-Studie teilzunehmen. Patienten, die nicht in die OLE-Studie eintraten, durchliefen eine 4-wöchige Follow-up-Phase und schlossen die Studien mit einer Follow-up-Visite in Woche 56 ab.

In beiden Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 erhielten die Patienten nach Behandlungsende bzw. bei Abbruch der Studienintervention, falls erforderlich, eine geeignete alternative Asthmatherapie nach ärztlichem Ermessen.



* R = Randomisation: To be randomised participants without a historical blood eosinophil count of ≥ 300 cells/ μ L must have a blood eosinophil count of ≥ 150 cells/ μ L at Screening Visit 1. Participants will remain on their standard of care (SoC) asthma therapy throughout the intervention period and will be randomised 2:1 to receive GSK3511294 (100 mg) or placebo.

** SoC = medium to high dose ICS (≥ 440 μ g FP HFA daily or clinical comparability) plus additional controller. SoC asthma therapy to exclude biologics.

*** OLE = Open label extension. Willing participants will continue directly into OLE Study 212895. Participants unwilling to continue will have a follow-up visit 4 weeks after the Exit Visit.

Abbildung 4-2: SWIFT-1 und SWIFT-2-Schema inkl. OLE

In SWIFT-1 wurden insgesamt 622 Patienten gescreent, von denen 395 Patienten in die Depemokimab + SoC-Gruppe (N = 259) und die Placebo + SoC-Gruppe (N = 136) randomisiert wurden. Von diesen 395 Patienten wurden 382 Patienten in die FAS-Population aufgenommen (Depemokimab: N = 250; Placebo: N = 132). Insgesamt wurden 13 Patienten aus der FAS-Population ausgeschlossen, davon 11 Patienten aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität und GCP-Verstößen sowie 2 Patienten, die versehentlich randomisiert wurden, aber keine Studienintervention erhielten und daher nicht in die FAS-Population aufgenommen wurden.

In SWIFT-2 wurden insgesamt 663 Patienten gescreent, von denen 397 Patienten in die Depemokimab + SoC-Gruppe (N = 263) und die Placebo + SoC-Gruppe (N = 134) randomisiert wurden. Von diesen 397 Patienten wurden 380 Patienten in die FAS-Population aufgenommen (Depemokimab: N = 252; Placebo: N = 128). Insgesamt wurden 17 Patienten aus der FAS-Population ausgeschlossen, davon 12 Patienten aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität und GCP-Verstößen sowie 5 Patienten, die versehentlich randomisiert wurden, aber keine Studienintervention erhielten und daher nicht in die FAS-Population aufgenommen wurden.

Zusätzlich wurde in SWIFT-2 ein Patient randomisiert, um Depemokimab zu erhalten, erhielt jedoch irrtümlich eine Dosis Placebo und erhielt die zweite geplante Dosis nicht. Dieser Patient wurde in die randomisierte Behandlungsgruppe (Depemokimab) in der FAS-Population aufgenommen, gehörte jedoch in der Sicherheitspopulation zur tatsächlichen Behandlungsgruppe (Placebo).

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens wird aus beiden pivotalen Zulassungsstudien, SWIFT-1 und SWIFT-2, jeweils eine Subpopulation herangezogen, die der Indikation gemäß Fachinformation entspricht. Es werden also nur die Patienten berücksichtigt, die trotz einer patientenindividuellen Therapieeskalation mit hochdosierten ICS plus eines weiteren Arzneimittels zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert sind Patienten, die ICS

in einer mittleren Dosis erhalten haben, werden aus den Analysen für das vorliegende Modul somit ausgeschlossen. SWIFT-1 umfasste insgesamt 203 Patienten in der FAS-High-dose ICS Population, davon wurden 132 Patienten der Depemokimab + SoC-Gruppe und 71 Patienten der Placebo + SoC-Gruppe randomisiert. Darüber hinaus umfasste SWIFT-2 insgesamt 226 Patienten in der FAS-High-dose ICS Population, von denen 158 Patienten der Depemokimab + SoC-Gruppe und 68 Patienten der Placebo + SoC-Gruppe randomisiert wurden.

Der primäre Endpunkt war die jährliche Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen (d.h. Exazerbationen, die eine Behandlung mit SCS und/oder eine Hospitalisierung und/oder einen Besuch in der Notaufnahme erforderten), die über den 52-wöchigen Behandlungszeitraum gemessen wurden. Zusätzliche Bewertungen umfassten den ACQ-5, PGI-C, PGI-S, ADSD/ANSD, SGRQ und Sicherheitsbewertungen.

Eine unverblindete Zwischenanalyse zur Zweckmäßigkeit (interim analysis for futility) wurde für beide Studien durchgeführt.

Beide Studien wurden zeitgleich und wie geplant durchgeführt und analysiert. Die Behandlungsphase von SWIFT-1 endete am 21. November 2023 (letzte Beobachtung des letzten Patienten) und die Behandlungsphase von SWIFT-2 endete am 11. April 2024 (letzte Beobachtung des letzten Patienten).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Interventionen in den eingeschlossenen Studien entsprechen der zugelassenen Therapie und die Studienpopulationen sind durch das Anwendungsgebiet weitestgehend abgedeckt.

Weiterhin entsprechen die demografischen Merkmale der Patienten in der Studie, wie Alter- und Geschlechterverteilung, dem deutschen klinischen Alltag (Modul 3.2.3).

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 4-14: 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			
SWIFT-1 (206713)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SWIFT-2 (213744)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-14 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 handelt es sich um 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien. Die Patienten wurden gemäß des Randomisierungsplans der Studienintervention zugeteilt. Die Randomisierungsliste wurde mit der von GSK-validierten Randomisierungssoftware RandAll NG generiert. Die zufällige Zuteilung der zugelassenen Patienten erfolgte mithilfe einer Interactive-Response-Technologie (IRT). Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem einzigen Patienten zugeordnet. Dadurch wurde gewährleistet, dass die Gruppenzuordnung verdeckt war. Patienten, Prüfarzte sowie das Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Studie SWIFT-1 und SWIFT-2 als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	SWIFT-1	SWIFT-2	Pooled
Todesfälle	•	•	•
Asthma-Exazerbation (Jahresrate)	•	•	•
Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)	•	•	•
Asthma-Exazerbation (Anzahl der Tage mit OCS)	•	•	•
ACQ -5	•	•	•
PGI-C	•	•	•
PGI-S	•	•	•
ADSD/ANSD	•	•	•
SGRQ	•	•	•
Gesamtrate UE ^a	•	•	•
Gesamtrate schwerwiegenden UE ^a	•	•	•
Therapieabbrüche wegen UE ^a	•	•	•
• wird dargestellt a: Inklusive Darstellung der nach SOC und PT Alle Abkürzungen befinden sich im Abkürzungsverzeichnis.			

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben

dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
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 SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen

die Metaanalysen 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 (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
SWIFT-1 (206713)	Der patientenrelevante Endpunkt Mortalität wurde definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten. Der Endpunkt Mortalität wurde als SUE berichtet und im Rahmen der Sicherheitsanalyse ausgewertet. <u>Erhebung:</u> Todesfälle wurden ab dem Datum der Einverständniserklärung bis zum Ende der Follow-up-Visite (Visite 56) in der Studie aufgezeichnet. Der Prüfarzt sollte den Studiensponsor über jegliche Todesfälle informieren, die nach dem Abschluss oder Abbruch der Studie auftraten und wahrscheinlich mit der Studie in Verbindung gebracht werden konnten. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GA dargestellt:</u> Anzahl der Todesfälle <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der Safety-High-dose ICS Population.
SWIFT-2 (213744)	Siehe SWIFT-1
Meta-Analyse	Siehe SWIFT-1 mit folgenden Ausnahmen: Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da im gesamten Verlauf der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 keine Todesfälle auftraten.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SWIFT-1 (206713)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SWIFT-2 (213744)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-17 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 handelt es sich um randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische, Phase-III-Studien. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt Mortalität als niedrig eingestuft werden.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es traten im gesamten Verlauf der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 keine Todesfälle auf.

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

Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie 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 RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Asthma-Exazerbationen (Jahresrate) – RCT**

Tabelle 4-18: Operationalisierung der Asthma-Exazerbationen (Jahresrate)

Studie	Operationalisierung
SWIFT-1 (206713)	Eine klinisch signifikante Asthma-Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit SCS (i.m, i.v. oder oral), und/oder eine Hospitalisierung und/oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte. Der notwendige Gebrauch von Kortikosteroiden im Rahmen einer klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation wurde definiert, als eine mindestens 3 Tage andauernde Therapie im Falle i.v. oder oraler Verabreichungen, oder mindestens einer einmaligen i.m. Injektion. Für Patienten, die bereits dauerhaft eine Therapie mit SCS erhielten, war eine mindestens doppelte Dosis der bestehenden Erhaltungsdosis Voraussetzung. Exazerbationen, die weniger als 7 Tage voneinander getrennt auftraten, wurden als Fortsetzung derselben Exazerbation gezählt. <u>Erhebung:</u> Details zu jeder Asthma-Exazerbation, einschließlich der verwendeten Medikamente zur Behandlung der Exazerbation, wurden im eCRF dokumentiert. Exazerbationen, die im eCRF aufgezeichnet wurden, galten als verifizierte, klinisch signifikante Exazerbationen. Exazerbationen wurden nicht als UE aufgezeichnet, es sei denn, sie erfüllten die Definition eines SUE. In der Analyse wurden alle klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen, die zwischen dem Start der Studienintervention (Visite 2, Woche 0) bis zur „Exit“- oder „Follow-up“-Visite auftraten, berücksichtigt. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GA dargestellt:</u> Der Endpunkt wird als Jahresrate mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt: • Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen • Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern <u>Statistische Methodik:</u> Die vergleichende Auswertung erfolgt mittels eines Generalized Linear Model (GLM) (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+) • Geographische Region • prä-Bronchodilatator FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline Es wird die jährliche Exazerbationsrate und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich werden das Rate Ratio, zugehörige 95 %-KI und p-Wert dargestellt. <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS-High-dose ICS Population.
SWIFT-2 (213744)	Siehe SWIFT-1
Meta-Analyse	Siehe SWIFT-1 mit folgenden Ausnahmen:

Studie	Operationalisierung
	<u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> Der Endpunkt wird als Jahresrate mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt: • Klinisch Asthma-signifikante Exazerbationen • Klinisch Asthma-signifikante Exazerbationen die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern <u>Statistische Methodik:</u> Die statistische Analyse erfolgt wie bei SWIFT-1, mit Ausnahme der zusätzlichen Kovariable: • Studie (SWIFT-1 und SWIFT-2) In einem Forest-Plot werden das Rate Ratio und das zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. Die Heterogenität/Interaktionstests werden mittels des Interaktionsterms Studie*Behandlung bestimmt, und der entsprechende p-Wert wird berichtet.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma-Exazerbationen (Jahresrate) 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
SWIFT-1 (206713)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SWIFT-2 (213744)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen

Bei den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien. Die Patienten, Prüfarzte und das

Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt Asthma-Exazerbationen (Jahresrate) als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3.1.2.1.1 Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Jahresrate)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Jahresrate) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Jahresrate) für die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Anhang 4-GA 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.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Jahresrate) aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SWIFT-1 + SWIFT-2 FAS-High-dose ICS Population	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC	
N	290	139	Rate Ratio
Klinisch signifikante Asthma Exazerbationen (Jahresrate) über 52 Wochen			
n/N	290/290	139/139	0,53 [0,39; 0,72] <0,001
Exazerbationsjahresrate [95 %-KI]	0,67 [0,55; 0,81]	1,26 [0,99; 1,60]	
Heterogenität p-Wert	0,481		
a: Die Analyse erfolgt mittels eines GLM (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen waren Behandlungsgruppe, der Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+), der geographischen Region und prä-Bronchodilatator FEV ₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (SWIFT-1 oder SWIFT-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen.			

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC	
N	290	139	Rate Ratio
Rate Ratio < 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [54]			

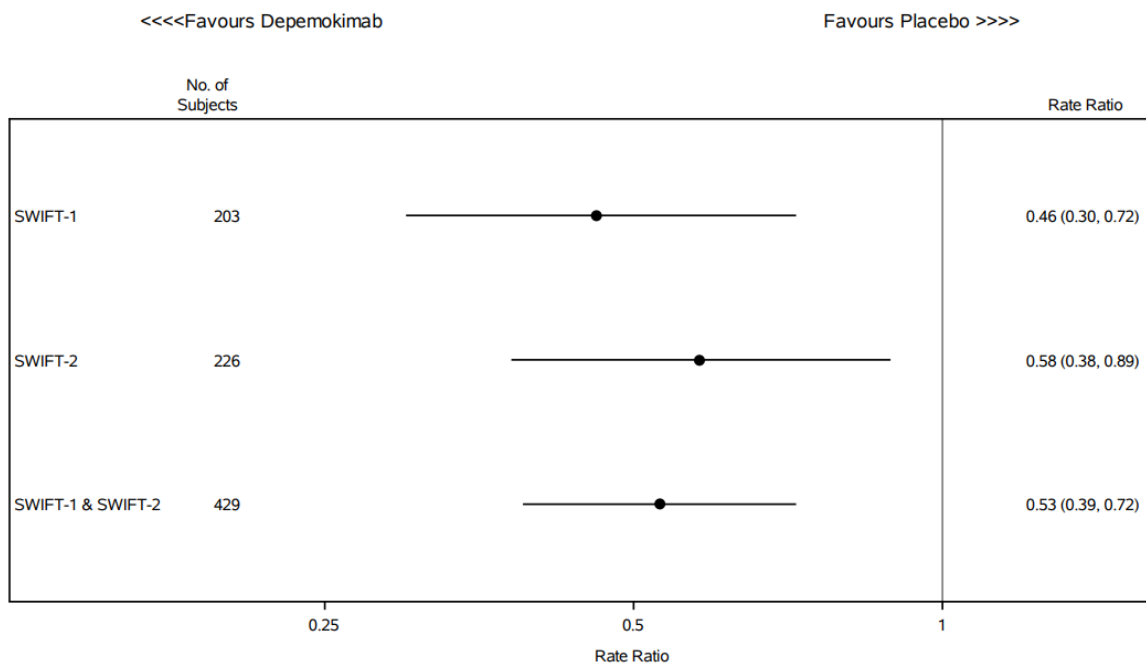


Abbildung 4-3: Forest Plot von klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen (Jahresrate) aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigt für den Endpunkt klinisch signifikante Exazerbationen (Jahresrate) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Depemokimab.

4.3.1.3.1.2.1.2 Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern (Jahresrate)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern (Jahresrate) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern (Jahresrate) für die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Anhang 4-GA 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.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Jahresrate), die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern, aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SWIFT-1 + SWIFT-2 FAS-High-dose ICS Population	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC	
N	290	139	Rate Ratio
Klinisch signifikante Asthma Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern (Jahresrate) über 52 Wochen			
n/N	290/290	139/139	0,51 [0,16; 1,66] 0,266
Exazerbationsjahresrate [95 %-KI]	0,03 [0,01; 0,06]	0,05 [0,02; 0,13]	
Heterogenität p-Wert	0,834		
a: Die Analyse erfolgt mittels eines GLM (Negativ-Binomial) unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen waren Behandlungsgruppe, der Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+), der geographischen Region und prä-Bronchodilatator FEV ₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (SWIFT-1 oder SWIFT-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen.			
Rate Ratio < 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo.			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC	
N	290	139	Rate Ratio
Quelle: [54]			

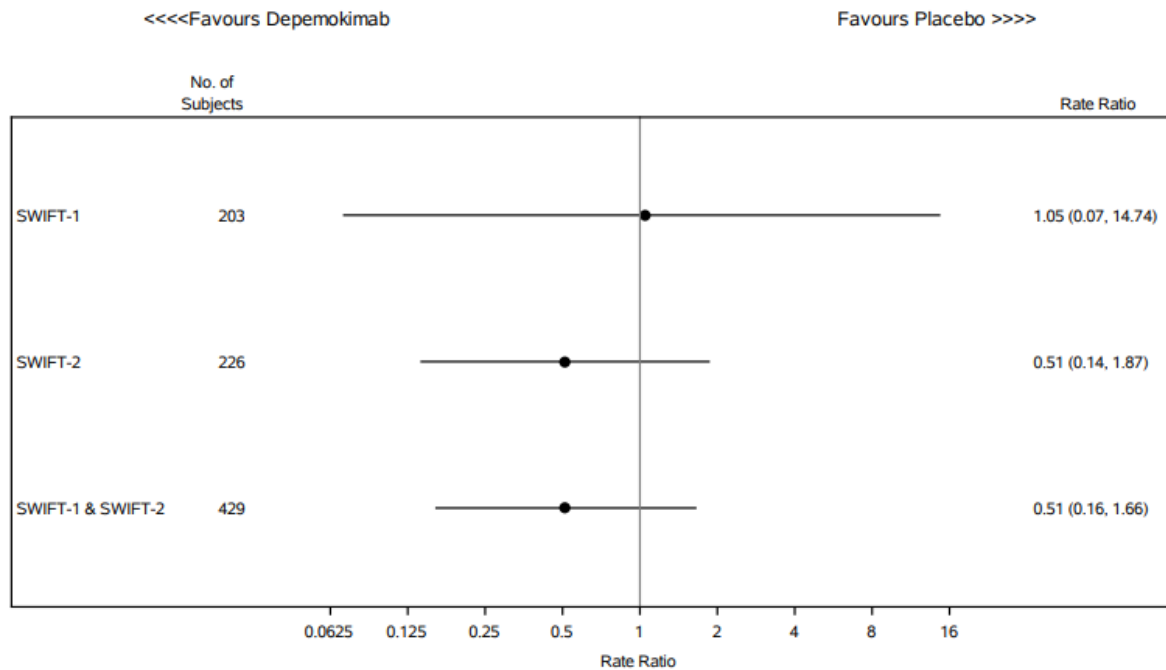


Abbildung 4-4: Forest Plot von klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen (Jahresrate), die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern, aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigt für den Endpunkt klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Jahresrate), die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern, einen numerischen Vorteil im Rate Ratio.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.2 Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) – RCT

Tabelle 4-22: Operationalisierung der Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)

Studie	Operationalisierung
SWIFT-1 (206713)	Eine klinisch signifikante Asthma-Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit SCS (i.m., i.v. oder orale), und/oder eine Hospitalisierung und/oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte. Der notwendige Gebrauch von Kortikosteroiden im Rahmen einer klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation wurde definiert, als eine mindestens 3 Tage andauernde Therapie im Falle i.v. oder oraler Verabreichungen, oder mindestens einer einmaligen i.m. Injektion. Für Patienten, die bereits dauerhaft eine Therapie mit SCS erhielten, war eine mindestens doppelte Dosis der bestehenden Erhaltungsdosis Voraussetzung. Exazerbationen, die weniger als 7 Tage voneinander getrennt auftraten, wurden als Fortsetzung derselben Exazerbation gezählt. <u>Erhebung:</u> Details zu jeder Asthma-Exazerbation, einschließlich der verwendeten Medikamente zur Behandlung der Exazerbation, wurden im eCRF dokumentiert. Exazerbationen, die im eCRF aufgezeichnet wurden, galten als verifizierte, klinisch signifikante Exazerbationen. Exazerbationen wurden nicht als UE aufgezeichnet, es sei denn, sie erfüllten die Definition eines SUE. In der Analyse wurden alle klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen, die zwischen dem Start der Studienintervention (Visite 2, Woche 0) bis zur „Exit“- oder „Follow-up“-Visite auftraten, berücksichtigt. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GA dargestellt:</u> Der Endpunkt Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) wird als Hazard Ratio (HR) mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt: • Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen • Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern <u>Statistische Methodik:</u> Die vergleichende Auswertung erfolgt mittels „Cox proportional hazards model“ unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+) • Geographische Region • prä-Bronchodilatator FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline Die Proportional-Hazards Annahme wird über den Kaplan-Meier-Schätzer überprüft. Es wird das HR mit dem entsprechenden 95 %-KI und p-Wert aus dem „Cox proportional hazards model“ dargestellt. Zusätzlich wird die prozentuale Reduktion mit dem zugehörigen 95 %-KI gezeigt. <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS-High-dose ICS Population.
SWIFT-2 (213744)	Siehe SWIFT-1

Studie	Operationalisierung
Meta-Analyse	Siehe SWIFT-1 mit folgenden Ausnahmen: <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> Der Endpunkt Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) wird als Hazard Ratio (HR) mit folgender Schweregradeinteilung dargestellt: - Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen - Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern <u>Statistische Methodik:</u> Die statistische Analyse erfolgt wie bei SWIFT-1, mit Ausnahme der zusätzlichen Kovariable: - Studie (SWIFT-1 und SWIFT-2) In einem Forest-Plot wird das HR und das zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. Die Heterogenität/Interaktionstests werden mittels des Interaktionsterms Studie*Behandlung bestimmt, und der entsprechende p-Wert wird berichtet.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) 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
SWIFT-1 (206713)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SWIFT-2 (213744)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-23 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3.1.2.2.1 Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) für die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Anhang 4-GA 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.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SWIFT-1 + SWIFT-2 FAS-High-dose ICS Population	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC	
N	290	139	Hazard Ratio
Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)			

SWIFT-1 + SWIFT-2 FAS-High-dose ICS Population	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC	
N	290	139	Hazard Ratio
n	290	139	0,62 [0,46; 0,83] 0,002
Ereignisse n (%)	111 (38 %)	73 (53 %)	
Adjustierte Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bis Woche 52 ^c (%) [95 %-KI]	39 % [33 %; 45 %]	53 % [45 %; 61 %]	
Heterogenität p-Wert	0,856		

a: Das Hazard Ratio und das 95 %-KI stammen aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, gepoolte Studie (SWIFT-1 oder SWIFT-2), Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+), geographische Region und prä-Bronchodilatator FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline.

b: Die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses (vor Tag 365) und das 95 %-KI stammen aus den Kaplan-Meier-Schätzungen.

Die Analyse umfasst nur Daten bis zur Visite in Woche 52 oder bis zum Studienabbruch.

HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [54]

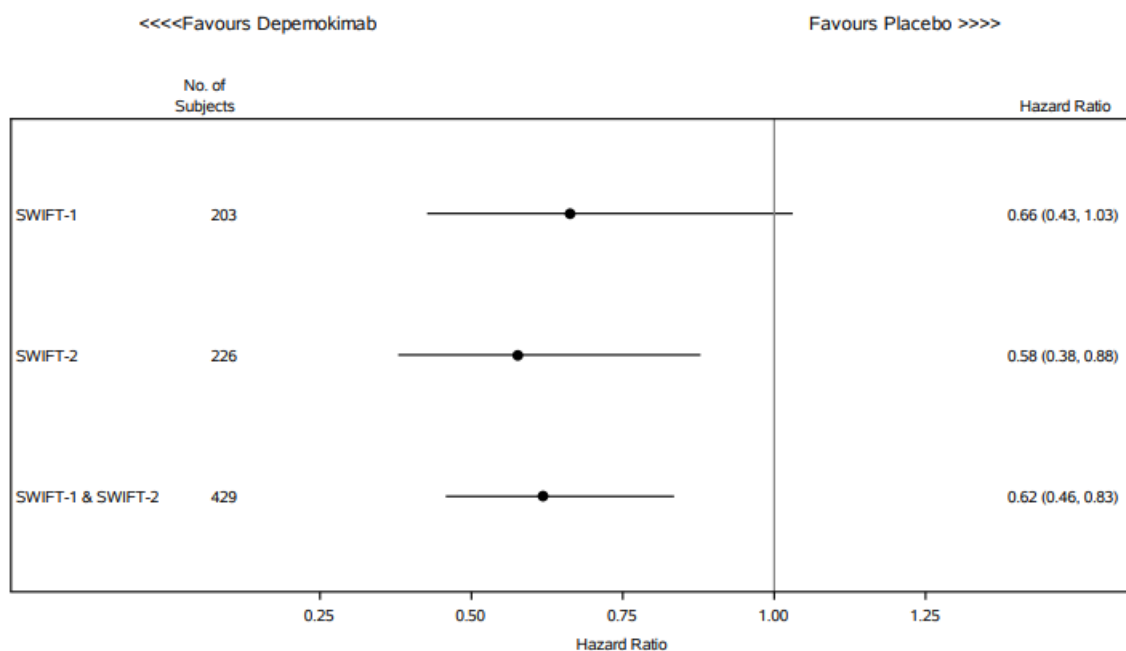


Abbildung 4-5: Forest-Plot von klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigt für den Endpunkt klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Depemokimab.

4.3.1.3.1.2.2 Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation) die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern für die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Anhang 4-GA 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.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation), die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern, aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

SWIFT-1 + SWIFT-2 FAS-High-dose ICS Population	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC	
N	290	139	Hazard Ratio
Klinisch signifikante Asthma Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation), die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern			
n	290	139	0,52 [0,21; 1,31] 0,167
Ereignisse n (%)	11 (4 %)	9 (6 %)	
Adjustierte Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bis	4 % [2 %; 6 %]	7 % [3 %; 12 %]	

SWIFT-1 + SWIFT-2 FAS-High-dose ICS Population	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC	
N	290	139	Hazard Ratio
Woche 52 ^c (%) [95 %-KI]			
Heterogenität p-Wert	0,570		

a: Das Hazard Ratio und das 95 %-KI stammen aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, gepoolte Studie (SWIFT-1 oder SWIFT-2), Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+), geographische Region und prä-Bronchodilatator FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline.

c: Die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses (vor Tag 365) und das 95 %-KI stammen aus den Kaplan-Meier-Schätzungen.

Die Analyse umfasst nur Daten bis zur Visite in Woche 52 oder bis zum Studienabbruch.

HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [54]

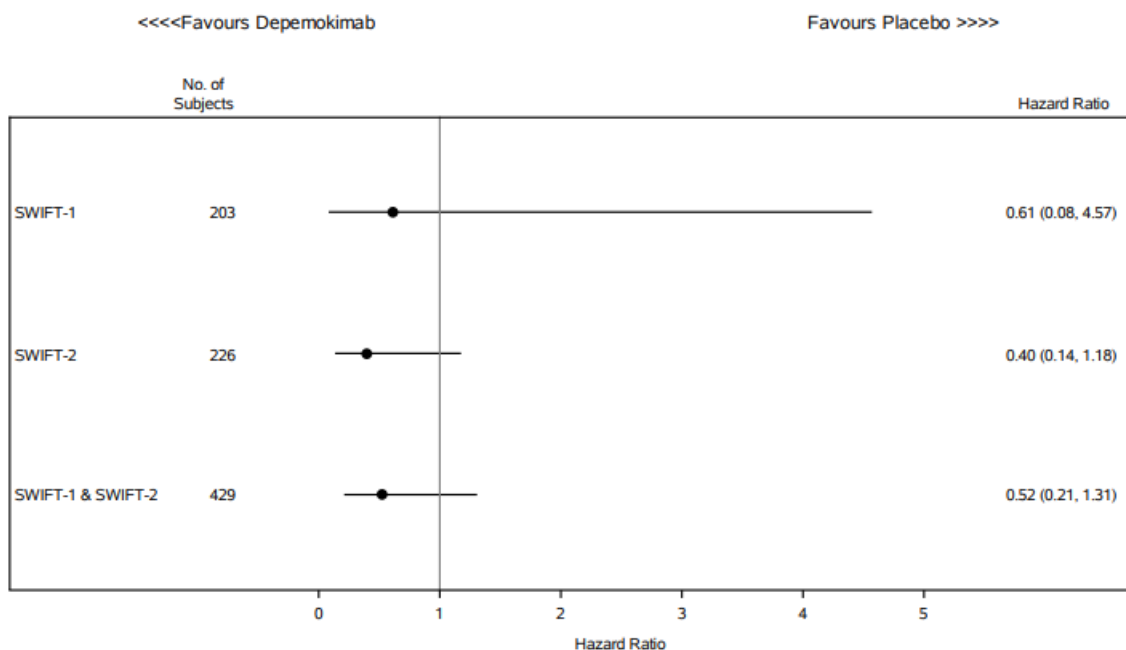


Abbildung 4-6: Forest Plot von klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation), die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern, aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigt für den Endpunkt klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation), die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern, einen numerischen Vorteil im HR.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.3 Asthma-Exazerbation (Anzahl der Tage mit OCS) – RCT

Tabelle 4-26: Operationalisierung der Asthma-Exazerbationen (Anzahl der Tage mit OCS)

Studie	Operationalisierung
SWIFT-1 (206713)	Eine klinisch signifikante Asthma-Exazerbation wurde definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit SCS (i.m, i.v. oder oral), und/oder eine Hospitalisierung und/oder eine Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte. Der notwendige Gebrauch von Kortikosteroiden im Rahmen einer klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation wurde definiert, als eine mindestens 3 Tage andauernde Therapie im Falle i.v. oder oraler Verabreichungen, oder mindestens einer einmaligen i.m. Injektion. Für Patienten, die bereits dauerhaft eine Therapie mit SCS erhielten, war eine mindestens doppelte Dosis der bestehenden Erhaltungsdosis Voraussetzung. Exazerbationen, die weniger als 7 Tage voneinander getrennt auftraten, wurden als Fortsetzung derselben Exazerbation gezählt. <u>Erhebung:</u> Details zu jeder Asthma-Exazerbation, einschließlich der verwendeten Medikamente zur Behandlung der Exazerbation, wurden im eCRF dokumentiert. Exazerbationen, die im eCRF aufgezeichnet wurden, galten als verifizierte, klinisch signifikante Exazerbationen. Exazerbationen wurden nicht als UE erfasst, es sei denn, sie erfüllten die Definition eines SUE. Es wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die aufgrund einer Exazerbation OCS erhielten. In der Analyse wurden alle klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen, die zwischen dem Start der Studienintervention (Visite 2, Woche 0) bis zur „Exit“- oder „Follow-up“-Visite auftraten, berücksichtigt. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GA dargestellt:</u> • Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen <u>Statistische Methodik:</u> Die vergleichende Auswertung erfolgt mittels eines GLM unter Berücksichtigung von Normalverteilung mit log-transformierter Response-Variable und Kovariablen. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+) • Geographische Region • prä-Bronchodilatator FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline Die Gesamtzahl der Tage, an denen die Patienten über 52 Wochen mit OCS behandelt wurden und die mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen assoziiert sind, wird nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Es wird das Ratio der Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit einer Exazerbation, und das zugehörige 95 %-KI und p-Wert dargestellt. In einem Forest-Plot werden das Rate Ratio und das zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS-High-dose ICS Population.
SWIFT-2 (213744)	Siehe SWIFT-1

Studie	Operationalisierung
Meta-Analyse	Siehe SWIFT-1 mit folgenden Ausnahmen: <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen <u>Statistische Methodik:</u> Die statistische Analyse erfolgt wie bei SWIFT-1, mit Ausnahme der zusätzlichen Kovariable: Studie (SWIFT-1 und SWIFT-2) In einem Forest Plot werden das Ratio und das zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. Die Heterogenität/Interaktionstests werden mittels des Interaktionsterms Studie*Behandlung bestimmt, und der entsprechende p-Wert wird berichtet.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthma-Exazerbationen (Anzahl der Tage mit OCS) 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
SWIFT-1 (206713)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SWIFT-2 (213744)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-27 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien. Die Patienten, Prüfarzte und das

Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt Asthma-Exazerbationen (Anzahl der Tage mit OCS) als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Asthma-Exazerbationen (Anzahl der Tage mit OCS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Anzahl der Tage mit OCS) für die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Anhang 4-GA 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.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC	
N	290	139	Mean Ratio
Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen			
n/N	110/290	72/139	0,71 [0,55; 0,91] 0,008
LS Mean [95 %-KI]	12,29 [9,95; 15,17]	17,43 [13,78; 22,03]	
Heterogenität p-Wert	0,360		

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC	
N	290	139	Mean Ratio
a: Die Analyse erfolgt mittels eines GLM unter Berücksichtigung von Normalverteilung mit log-transformierter Response-Variable und Kovariablen der Behandlungsgruppe, der Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+), der geographischen Region und prä-Bronchodilatator FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (SWIFT-1 oder SWIFT-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen Es wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die aufgrund einer Exazerbation eine OCS erhielten. Ratio < 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [54]			

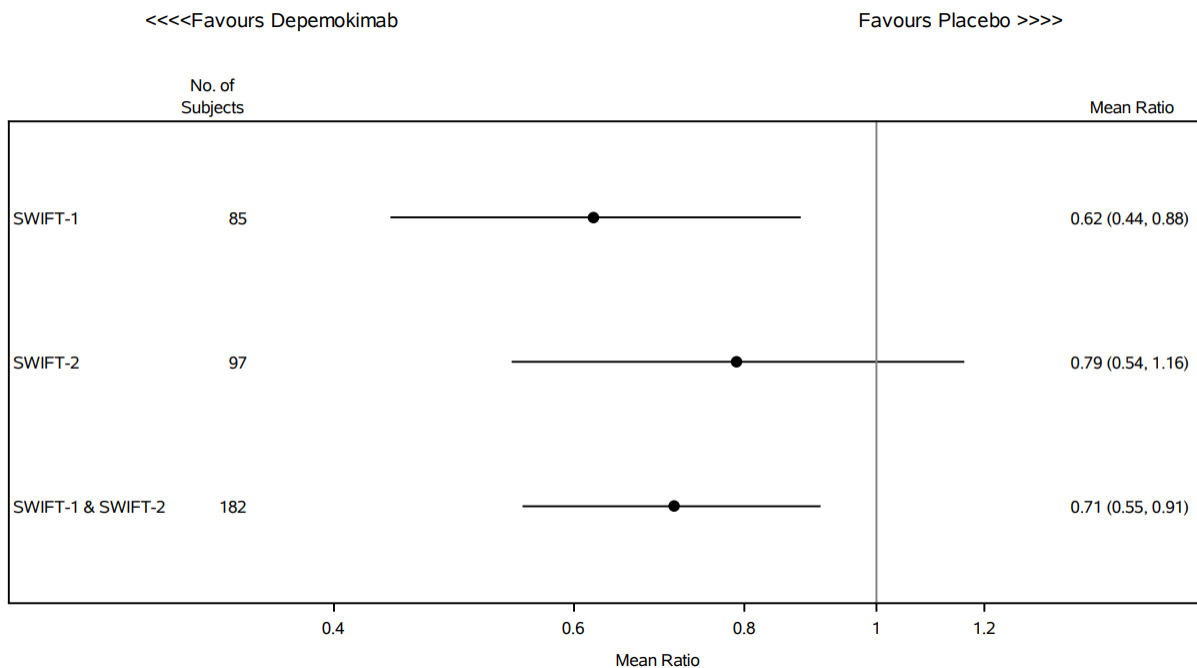


Abbildung 4-7: Forest Plot von Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigt für den Endpunkt klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen (Anzahl der Tage mit OCS) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Depemokimab.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.4 ACQ -5 – RCT

Tabelle 4-29: Operationalisierung des ACQ -5

Studie	Operationalisierung
SWIFT-1 (206713)	Der ACQ -5 ist ein fragebogenbasiertes Instrument zur Beurteilung der Asthmakontrolle. Die Fragen sind so gestaltet, dass sie vom Patienten selbst ausgefüllt werden können. <u>Erhebung:</u> Der ACQ -5 besteht aus fünf einzelnen Items, die die Häufigkeit und/oder Ausprägung von Asthmasymptomen (nächtliches Erwachen durch Asthmasymptome, Stärke der Symptome am Morgen, Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten, Atemnot, Keuchen) über die vorherige Woche messen. Die Skala der einzelnen Items reicht von 0 -6, wobei 0 dem besten Wert (keine Beeinträchtigung/Einschränkung) und 6 den schlechtesten Wert (vollständige Beeinträchtigung/Einschränkung) entspricht. Der ACQ -5 wurde zu Baseline (Woche 0) bis Visite 17 (Woche 52) jeweils vom Patienten direkt elektronisch erhoben. Der ACQ -5-Gesamtscore wird als Durchschnitt der Werte aller 5 Items berechnet und nimmt somit auch Werte zwischen 0 (gut kontrolliertes Asthma) und 6 (unkontrolliertes Asthma) an. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GA dargestellt:</u> • Veränderung des ACQ -5-Scores im Vergleich zu Baseline (Change from Baseline, CfB) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ -5-Scores um $\geq 0,9$ Punkte im Vergleich zu Baseline <u>Statistische Methodik:</u> Die Analyse zum CfB erfolgt mittels MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+) • Geographische Region • Studienvisite • Baselinewert • prä-Bronchodilatator FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist die Differenz zwischen Depemokimab und Placebo in den Mittelwerten der Variablen. Das korrigierte Hedges' g wird mit dem zugehörigen 95 %-KI dargestellt, wobei Hedges' g aus den Least Square Means (LSM) und den zugehörigen Standardfehlern (SE) berechnet wird. Der ACQ -5 wird auch in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder sind Patienten definiert, die eine Reduktion von $\geq 0,9$ Punkte gegenüber dem Baseline erreichen. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllen, auch aufgrund von fehlenden Werten, werden als Nicht-Responder eingestuft. Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+) • Geographische Region • Studienvisite • Patient

Studie	Operationalisierung
	• Baselinewert • prä-Bronchodilatator FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline Zusätzlich umfasst das GLMM die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist das Odds Ratio (OR) und relative Risiko (RR) samt zugehörigen 95 %-KI und p-Werten. Für die Analysen wurde ein logistisches Regressionsmodell (OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (RR) verwendet. <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS-High-dose ICS Population.
SWIFT-2 (213744)	Siehe SWIFT-1
Meta-Analyse	Siehe SWIFT-1 mit folgenden Ausnahmen: <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> • Veränderung des ACQ -5-Scores im Vergleich zu Baseline zu Woche 52 (CfB) CfB-Analysen für alle anderen Wochen im Studienverlauf, einschließlich grafischer Darstellungen, sind in Anhang 4-GA dargestellt. • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ -5-Scores um $\geq 0,9$ Punkte im Vergleich zu Baseline <u>Statistische Methodik:</u> Die statistische Analyse erfolgt für CfB und Responderanalyse wie bei SWIFT-1, mit Ausnahme der zusätzlichen Kovariable: • Studie (SWIFT-1 und SWIFT-2) In einem Forest Plot werden für CfB die Differenz der Mittelwerte und das zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. In einem Forest Plot werden für Responderanalyse das OR (<u>Anhang 4-GA</u>), RR und das jeweilig zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. Die Heterogenität/Interaktionstests werden mittels des Interaktionsterms Studie*Behandlung bestimmt, und der entsprechende p-Wert wird berichtet.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ACQ -5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SWIFT-1 (206713)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SWIFT-2 (213744)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-30 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt ACQ -5 als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ACQ -5 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt ACQ -5 für die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Anhang 4-GA 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.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Veränderung des ACQ -5-Scores im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	290	139
Veränderung des ACQ -5-Scores im Vergleich zu Baseline zu Woche 52		
Baseline		
n/N	282/290	138/139
MW (SD)	2,4 (1,05)	2,4 (1,10)
Zu Woche 52		
n ^b /N	282/290	138/139
n ^c /N	260/290	127/139
LS Mean (SE)	1,59 (0,063)	1,59 (0,090)
LS Mean-Veränderung zu Baseline (SE)	-0,81 (0,063)	-0,8 (0,09)
LS MD ^a [95 %-KI] p-Wert	-0,01 [-0,22; 0,21] 0,953	
Hedge's g ^a [95 %-KI]	-0,01 [-0,22; 0,21]	
Heterogenität p-Wert	0,864	
a: Die Analyse zum CfB erfolgt mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+), geographische Region, ACQ -5-score zu Baseline, prä-Bronchodilatator FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline und Studienvisite. Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (SWIFT-1 oder SWIFT-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. b: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zu einem oder mehreren Zeitpunkten c: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zum angegebenen Zeitpunkt Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS Mean und ist somit auf das Modell angepasst. Ein LS MD und Hedges' g < 0 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo.		

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	290	139
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [54]		

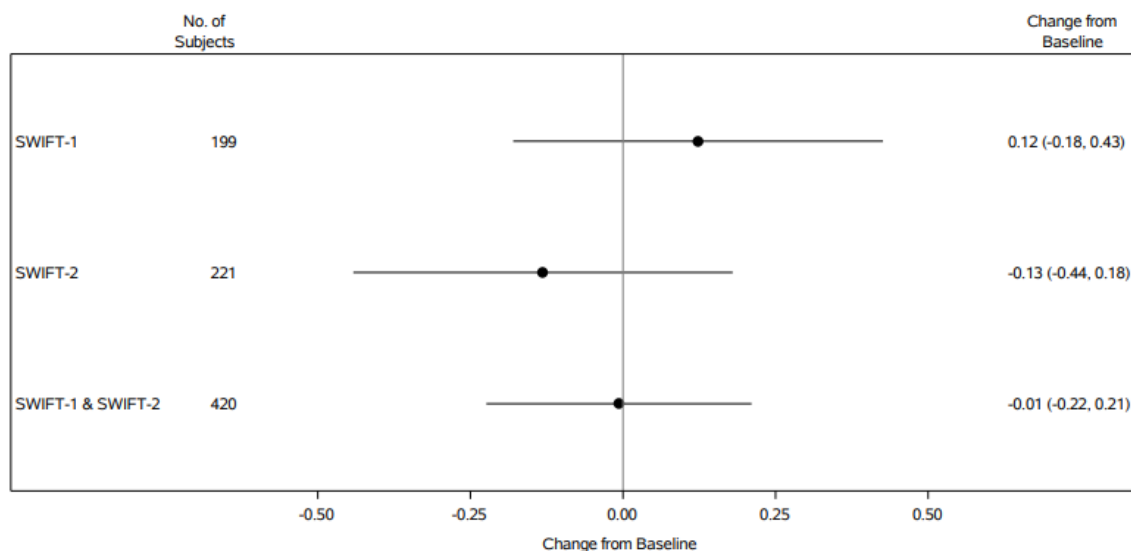


Abbildung 4-8: Forest-Plot für Veränderung des ACQ -5-Scores im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigt für den Endpunkt ACQ -5 in der kontinuierlichen Analyse der Veränderung zu Baseline keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-32: Ergebnisse der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ -5-Scores um $\geq 0,9$ Punkte im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC	RR	OR
N	290	139		
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ -5-Scores zu Woche 52				
Verbesserung um $\geq 0,9$ Punkte, n ^b (%)	111 (38 %)	54 (39 %)	0,98 [0,76; 1,26] 0,877	0,95 [0,61; 1,49] 0,816
Heterogenität p-Wert	0,884			

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	290	139	RR	OR
a: Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+), geographische Region, ACQ -5-Score zu Baseline, prä-BD FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline und Studienvisite. Zusätzlich umfasst das Modell die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (SWIFT-1 oder SWIFT-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. Ein logistisches Regressionsmodell (OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (RR) wurden angewendet. b: n entspricht den Respondern, definiert als eine Reduktion des ACQ -5-Scores von $\geq 0,9$ Punkte im Vergleich zu Baseline Patienten mit fehlenden Baseline-Kovariablen wurden nicht in die Analyse einbezogen. Die Wochen 6, 20, 24, 32, 36, 44 und 48 wurden ausgeschlossen, und die AR (1)-Kovarianzstruktur wurde in der Poisson-Regression verwendet, um die Konvergenz zu ermöglichen. RR und OR > 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [54]				

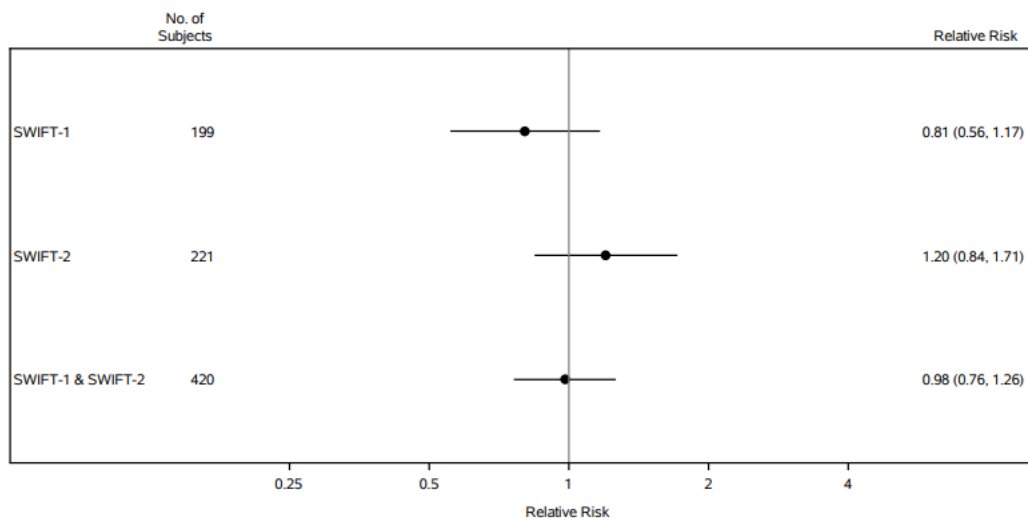


Abbildung 4-9: Forest-Plot für die Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ -5-Scores um $\geq 0,9$ Punkte im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigt für den Endpunkt ACQ -5 in der Responderanalyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.5 PGI-C – RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung des PGI-C

Studie	Operationalisierung
SWIFT-1 (206713)	Der PGI-C ist eine einzige, vom Patienten berichtete Bewertung, die die allgemeine Veränderung des Schweregrads des Asthmas im Vergleich zur Baseline (Tag 1, Randomisierung) vor Beginn der Studienintervention bewertet. <u>Erhebung:</u> Die Patienten bewerteten die Veränderung des Schweregrads ihres Asthmas auf einer Fünf-Punkte-Skala: • Stark verbessert • Minimal verbessert • Keine Veränderung • Minimal verschlechtert • Stark verschlechtert Die Patienten haben am Woche 12, Woche 20, Woche 26, Woche 40 und Woche 52 den PGI-C-Fragebogen ausgefüllt. Die Bewertungen wurden elektronisch erfasst. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GA dargestellt:</u> • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des PGI-C („stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) im Vergleich zu Baseline <u>Statistische Methodik:</u> Als Responder ist ein Patient definiert, der die Kategorien „stark verbessert“ oder „minimal verbessert“ als Baseline erreicht. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllen, auch aufgrund von fehlenden Werten, werden als Nicht-Responder eingestuft. Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+) • Geographische Region • Studienvisite • Patient • prä-Bronchodilatator FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline Zusätzlich umfasst das GLMM die Interaktion aus Behandlungsgruppe und Studienvisite. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist das OR und RR samt zugehörigen 95 %-KI und p-Werten. Für die Analysen wurde ein logistisches Regressionsmodell (OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (RR) verwendet. <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS-High-dose ICS Population.
SWIFT-2 (213744)	Siehe SWIFT-1
Meta-Analyse	Siehe SWIFT-1 mit folgenden Ausnahmen: <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u>

Studie	Operationalisierung
	- Responderanalyse: Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des PGI-C („stark verbessert“ oder „Minimal verbessert“) im Vergleich zu Baseline <u>Statistische Methodik:</u> Die statistische Analyse erfolgt wie bei SWIFT-1, mit Ausnahme der zusätzlichen Kovariable: - Studie (SWIFT-1 und SWIFT-2) In einem Forest Plot wird das OR (<u>Anhang 4-GA</u>), RR und das jeweilig zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. Die Heterogenität/Interaktionstests werden mittels des Interaktionsterms Studie*Behandlung bestimmt, und der entsprechende p-Wert wird berichtet.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-C 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
SWIFT-1 (206713)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SWIFT-2 (213744)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-34 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt PGI-C als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGI-C für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt PGI-C für die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Anhang 4-GA 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.

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des PGI-C („stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SWIFT-1 + SWIFT-2 FAS-High-dose ICS Population	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	290	139	RR	OR
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des PGI-C zu Woche 52				
Verbesserung um - „stark verbessert“ oder „minimal verbessert“, n ^b (%)	196 (68 %)	94 (68 %)	0,99 [0,86; 1,14] 0,853	0,95 [0,61; 1,50] 0,833
Heterogenität p-Wert	0,592			
a: Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+), geographische Region, PGI-C-Score zu Baseline, prä-BD FEV ₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline und Studienvisite. Zusätzlich umfasst das Modell die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (SWIFT-1 oder SWIFT-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. Ein logistisches Regressionsmodell (OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (RR) wurden angewendet.				

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	290	139	RR	OR
b: n entspricht den Respondern, definiert als eine Verbesserung um „stark verbessert“ oder „minimal verbessert“ auf der PGI-C-Skala im Vergleich zu Baseline Patienten mit fehlenden Baseline-Kovariablen wurden nicht in die Analyse einbezogen. Die AR(1)-Kovarianzstruktur wurde in der Poisson-Regression verwendet, um die Konvergenz zu ermöglichen. RR und OR > 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [54]				

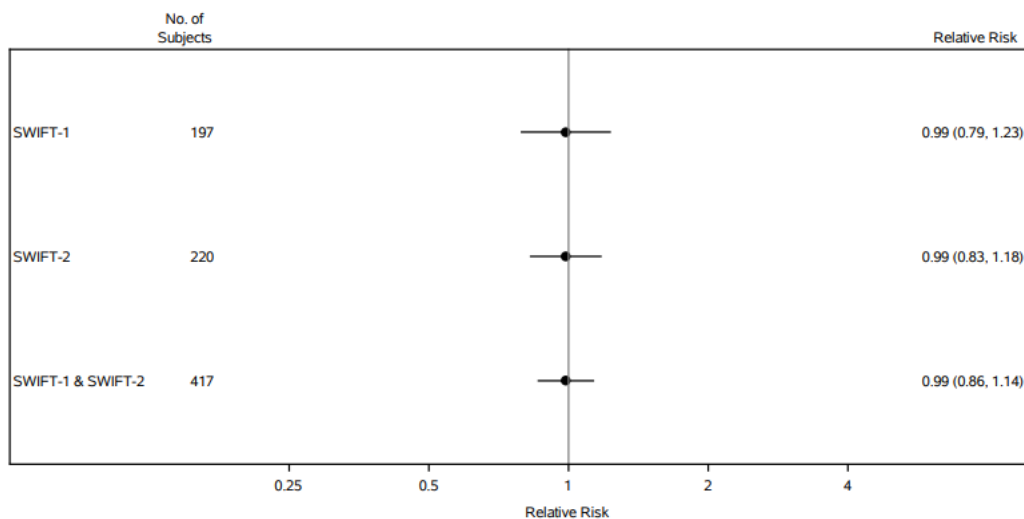


Abbildung 4-10: Forest-Plot für Responderanalyse: Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des PGI-C („stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigt für den Endpunkt PGI-C keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.6 PGI-S – RCT

Tabelle 4-36: Operationalisierung des PGI-S

Studie	Operationalisierung
SWIFT-1 (206713)	Der PGI-S ist eine einzige, vom Patienten berichtete Bewertung, die den Schweregrad der Asthmasymptome zu einem bestimmten Zeitpunkt bewertet. <u>Erhebung:</u> Die Patienten bewerteten den Schweregrad ihres Asthmas auf einer Fünf-Punkte-Skala: • keine Symptome, • milde Symptome, • moderate Symptome, • schwere Symptome, • sehr schwere Symptome Die Patienten haben bei Randomisierung und Screening, am Woche 0, Woche 12, Woche 20, Woche 26, Woche 40 und Woche 52 den PGI-S-Fragebogen ausgefüllt. Die Bewertungen wurden elektronisch erfasst. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GA dargestellt:</u> • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGI-S um ≥ 1 Stufe im Vergleich zu Baseline <u>Statistische Methodik:</u> Als Responder sind Patienten definiert, die eine Reduktion von ≥ 1 Stufe gegenüber Baseline erreichen. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllen, auch aufgrund von fehlenden Werten, werden als Nicht-Responder eingestuft. Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+) • Geographische Region • Studienvisite • Patient • Baselinewert • prä-Bronchodilatator vorhergesagtes FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline Zusätzlich umfasst das GLMM die Interaktion aus Behandlungsgruppe und Studienvisite. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist das OR und RR samt zugehörigen 95 %-KI und p-Werten. Für die Analysen wurde ein logistisches Regressionsmodell (OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (RR) verwendet. <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS-High-dose ICS Population.
SWIFT-2 (213744)	Siehe SWIFT-1
Meta-Analyse	Siehe SWIFT-1 mit folgenden Ausnahmen: <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u>

- Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGI-S um ≥ 1 Stufe im Vergleich zu Baseline

Statistische Methodik:

Die statistische Analyse erfolgt wie bei SWIFT-1, mit Ausnahme der zusätzlichen Kovariable:

- Studie (SWIFT-1 und SWIFT-2)

In einem Forest Plot wird das OR (Anhang 4-GA), RR und das jeweilig zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt.

Die Heterogenität/Interaktionstests werden mittels des Interaktionsterms Studie*Behandlung bestimmt, und der entsprechende p-Wert wird berichtet.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGI-S 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
SWIFT-1 (206713)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SWIFT-2 (213744)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-37 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt PGI-S als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PGI-S für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt PGI-S für die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Anhang 4-GA 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.

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGI-S um ≥ 1 Stufe im Vergleich zu Baseline aus Meta-Analysen der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SWIFT-1 + SWIFT-2 FAS-High-dose ICS Population	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	290	139	RR	OR
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGI-S zu Woche 52				
Verbesserung um ≥ 1 Stufe, n ^b (%)	122 (42 %)	56 (40 %)	1,03 [0,81; 1,30] 0,828	1,01 [0,64; 1,59] 0,958
Heterogenität p-Wert	0,866			
a: Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+), geographische Region, PGI-S-Score zu Baseline, prä-BD FEV ₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline und Studienvisite. Zusätzlich umfasst das Modell die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (SWIFT-1 oder SWIFT-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. Ein logistisches Regressionsmodell (OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (RR) wurden angewendet.				

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	290	139	RR	OR
b: n entspricht den Respondern, definiert als eine Reduktion des PGI-S-Scores von ≥ 1 Stufe im Vergleich zu Baseline Patienten mit fehlenden Baseline- Kovariablen wurden nicht in die Analyse einbezogen. Die AR(1)-Kovarianzstruktur wurde in der Poisson-Regression verwendet, um die Konvergenz zu ermöglichen. RR und OR > 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt Quelle:[54]				

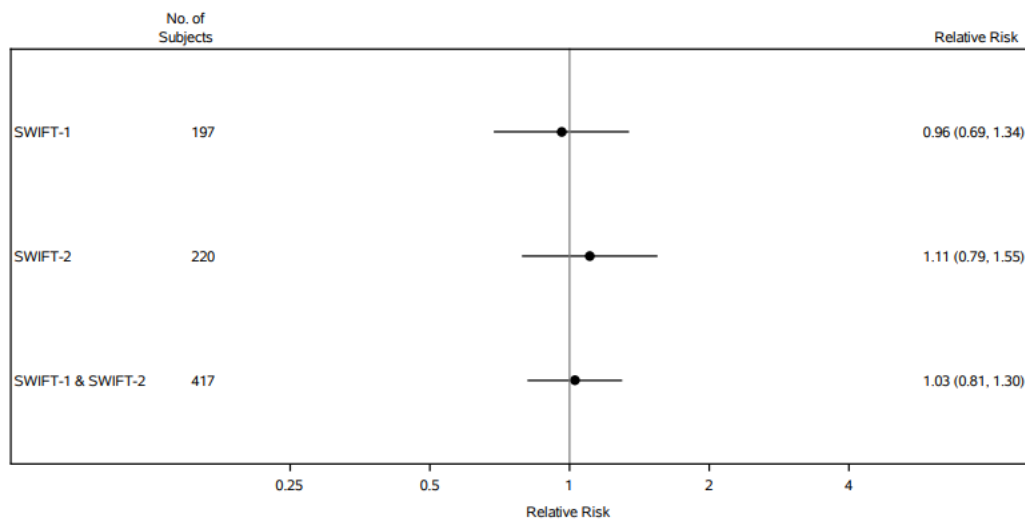


Abbildung 4-11: Forest-Plot für Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGI-S um ≥ 1 Stufe im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigt für den Endpunkt PGI-S keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.7 ADSD/ANSD – RCT

Tabelle 4-39: Operationalisierung des ADSD/ANSD

Studie	Operationalisierung
SWIFT-1 (206713)	Das ADSD und ANSD sind von Patienten täglich berichtete Endpunkte, durch welche die Veränderungen der Symptome sowohl tagsüber als auch bei Nacht dokumentiert werden. Mit Hilfe von 6 Items werden Symptome wie Atembeschwerden, Keuchen, Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust, Brustschmerzen und Husten bewertet. Das Ziel der Erhebung dieser Symptome ist eine ganzheitliche Beurteilung der Schwere der Asthmaerkrankung und -kontrolle. <u>Erhebung:</u> Die Symptome wurden vom Patienten zweimal täglich bewertet, "seit Sie letzte Nacht zu Bett gegangen sind" und "seit Sie heute Morgen aufgestanden sind". Die Patienten sollten den ADSD und ANSD täglich ausfüllen (bis zur Woche 16 und dann während der 7 Tage vor jedem Studienbesuch bis zur Woche 52), um den Schweregrad ihrer Asthmasymptome tagsüber (ADSD) und in der vergangenen Nacht (ANSD) auf einer 11-Punkte-Skala zu bewerten (von 0 („Keine Symptome“) bis 10 („So schlimm, wie man es sich vorstellen kann“)). Die Bewertungen wurden elektronisch erfasst. Das ADSD und ANSD wurde nur von den Patienten ausgefüllt, für die eine angemessene Übersetzung zur Verfügung stand. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GA dargestellt:</u> • Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ADSD zu den Zeitpunkten während der 52-Wochen-Periode im Vergleich zu Baseline (CfB) • Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ANSD zu den Zeitpunkten während der 52-Wochen-Periode im Vergleich zu Baseline (CfB) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ADSD wöchentlichen Durchschnittsscores um $\geq 1,5$ Punkte gegenüber Baseline • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ANSD wöchentlichen Durchschnittsscores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zu Baseline <u>Statistische Methodik:</u> Die Analyse zum CfB erfolgt mittels MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+) • Geographische Region • Studienvisite • Baselinewert • prä-Bronchodilatator FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist die Differenz zwischen Depemokimab und Placebo in den Mittelwerten der Variablen. Das korrigierte Hedges' g wird mit dem zugehörigen 95 %-KI dargestellt, wobei Hedges' g aus den LSM und den zugehörigen SE berechnet wird. Das ADSD und ANSD wird auch in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder sind Patienten definiert, die eine Reduktion von $\geq 1,5$ Punkte gegenüber dem Baseline erreichen. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllen, auch aufgrund von fehlenden Werten, werden als Nicht-Responder eingestuft. Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe

Studie	Operationalisierung
	- Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+) - Geographische Region - Studienvisite - Patient - Baselinewert - prä-Bronchodilatator FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline Zusätzlich umfasst das GLMM die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist das OR und RR samt zugehörigen 95 %-KI und p-Werten. Für die Analysen wurde ein logistisches Regressionsmodell (OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (RR) verwendet. <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS-ADSD/ANSD-High-dose ICS Population, und umfasst alle Patienten, die mindestens einen ADS/ANSD-Fragebogen ausgefüllt haben.
SWIFT-2 (213744)	Siehe SWIFT-1
Meta-Analyse	Siehe SWIFT-1 mit folgenden Ausnahmen: <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> - Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ADS/ANSD zu den Zeitpunkten während der 52-Wochen-Periode im Vergleich zu Baseline (CfB) - Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ANSD zu den Zeitpunkten während der 52-Wochen-Periode im Vergleich zu Baseline (CfB) CfB-Analysen für alle anderen Wochen im Studienverlauf, einschließlich grafischer Darstellungen, sind in <u>Anhang 4-GA</u> dargestellt. - Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ADS/ANSD wöchentlichen Durchschnittsscores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zu Baseline - Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ANSD wöchentlichen Durchschnittsscore um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zu Baseline <u>Statistische Methodik:</u> Die statistische Analyse erfolgt für CfB und Responderanalyse wie bei SWIFT-1, mit Ausnahme der zusätzlichen Kovariable: - Studie (SWIFT-1 und SWIFT-2) In einem Forest Plot werden für CfB die Differenz der Mittelwerte und das zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. In einem Forest Plot werden für Responderanalyse das OR (<u>Anhang 4-GA</u>), RR und das jeweilig zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. Die Heterogenität/Interaktionstests werden mittels des Interaktionsterms Studie*Behandlung bestimmt, und der entsprechende p-Wert wird berichtet.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ADSD/ANSD 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
SWIFT-1 (206713)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SWIFT-2 (213744)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-40 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt ADSD/ANSD als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ADSD/ANSD für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt ADSD/ANSD für die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Anhang 4-GA 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.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ADSD/ANSD im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>FAS (ADSD/ANSD)-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	282	135
Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ADSD im Vergleich zu Baseline zu Woche 52		
Baseline		
n/N	280/282	135/135
MW (SD)	2,5 (1,75)	2,5 (1,95)
Zu Woche 52		
n ^b /N	278/282	134/135
n ^c /N	178/282	92/135
LS Mean (SE)	1,25 (0,081)	1,39 (0,116)
LS Mean-Veränderung zu Baseline (SE)	-1,23 (0,081)	-1,10 (0,116)
LS MD ^a [95 %-KI] p-Wert	-0,13 [-0,41; 0,15] 0,356	
Hedge's g ^a [95 %-KI]	-0,12 [-0,37; 0,13]	
Heterogenität p-Wert	0,967	
Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ANSD im Vergleich zu Baseline zu Woche 52		
Baseline		

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>FAS (ADSD/ANSD)-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	282	135
n/N	262/282	127/135
MW (SD)	2,7 (1,75)	2,6 (1,88)
Zu Woche 52		
n ^b /N	254/282	125/135
n ^c /N	146/282	76/135
LS Mean (SE)	1,35 (0,083)	1,49 (0,120)
LS Mean-Veränderung zu Baseline (SE)	-1,13 (0,120)	-1,27 (0,083)
LS MD ^a [95 %-KI] p-Wert	-0,14 [-0,42; 0,15] 0,342	
Hedge's g ^a [95 %-KI]	-0,14 [-0,41; 0,14]	
Heterogenität p-Wert	0,099	
a: Die Analyse zum CfB erfolgt mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+), geographische Region, ADSD- oder ANSD-Score zu Baseline, prä-Bronchodilatator FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline und Studienvsiste. Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baseline und Studienvsiste, sowie Behandlungsgruppe und Studienvsiste. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (SWIFT-1 oder SWIFT-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. b: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zu einem oder mehreren Zeitpunkten c: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zum angegebenen Zeitpunkt Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS Mean und ist somit auf das Modell angepasst. Ein LS MD und Hedges' g < 0 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [54]		

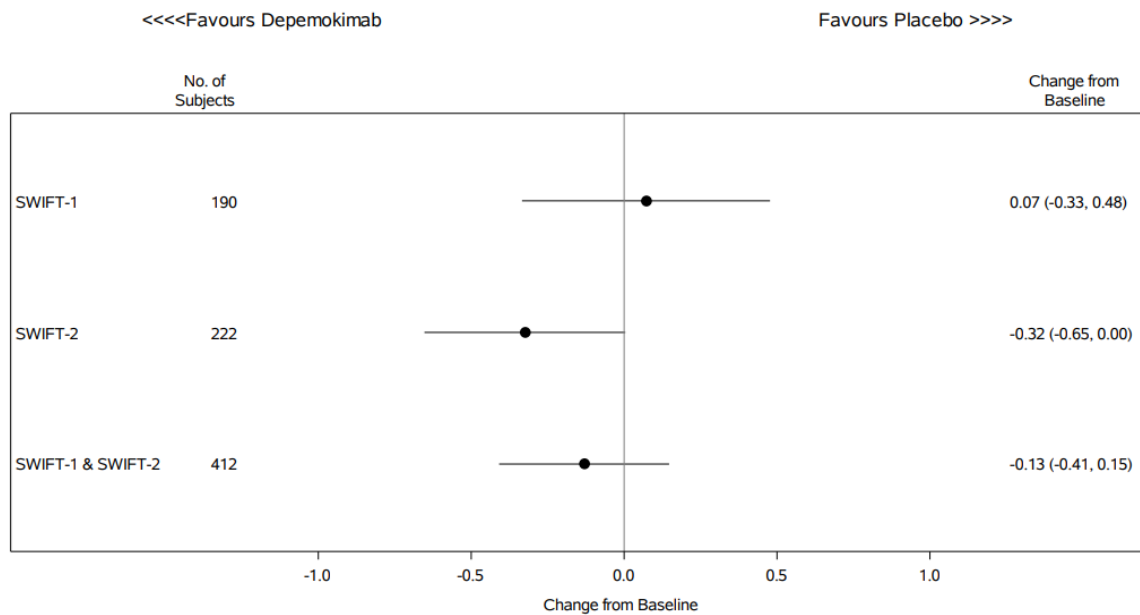


Abbildung 4-12: Forest Plot für die Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ADSD im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

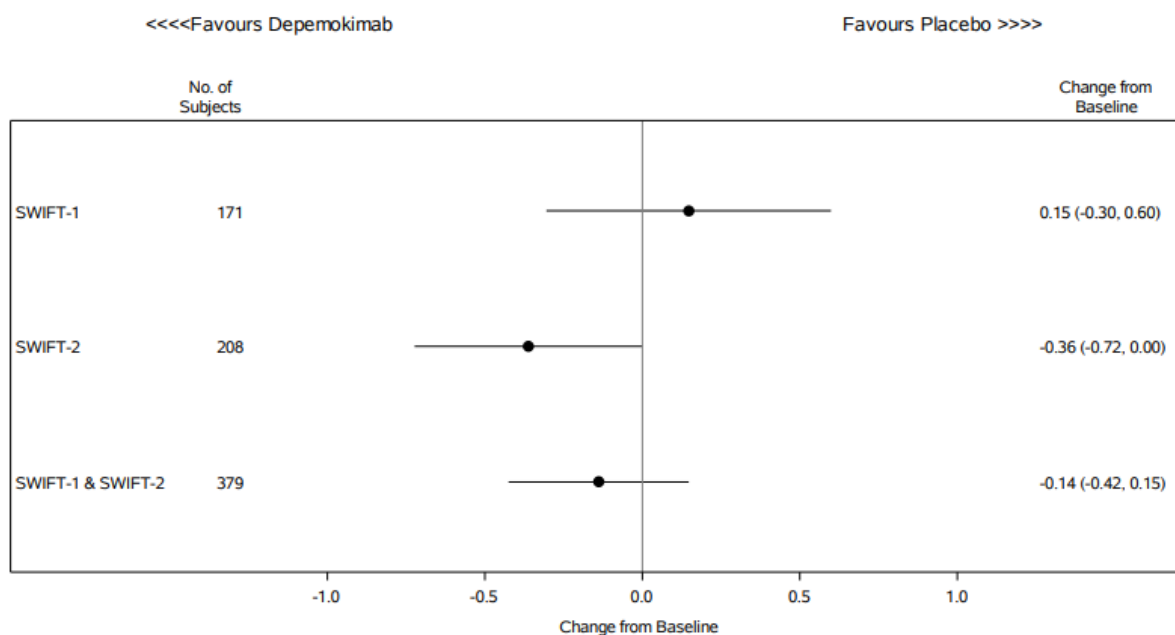


Abbildung 4-13: Forest Plot für Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ANSD im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigt für den Endpunkt ADSD/ANSD keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Tabelle 4-42: Ergebnisse des wöchentlichen Durchschnittsscores des ADSD/ANSD
 Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ADSD wöchentlichen Durchschnittsscores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

SWIFT-1 + SWIFT-2 FAS-ADSD/ANSD- High-dose ICS- Population	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	282	135	RR	OR
Responderanalyse des wöchentlichen Durchschnittsscores des ADSD zu Woche 52				
Verbesserung um ≥ 1,5 Punkte, n ^b (%)	62 (22 %)	27 (20 %)	1,15 [0,79; 1,66] 0,473	1,23 [0,71; 2,12] 0,456
Heterogenität p-Wert ^c	< 0,001			
Responderanalyse des wöchentlichen Durchschnittsscores des ANSD zu Woche 52				
Verbesserung um ≥ 1,5 Punkte, n ^b (%)	54 (19 %)	24 (18 %)	1,04 [0,69; 1,58] 0,854	1,06 [0,61; 1,84] 0,838
Heterogenität p-Wert ^c	< 0,001			

a: Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+), geographische Region, ADSD- oder ANSD-Score zu Baseline, prä-BD FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline und Studienvsite. Zusätzlich umfasst das Modell die Interaktion aus Baseline und Studienvsite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvsite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (SWIFT-1 oder SWIFT-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. Ein logistisches Regressionsmodell (OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (RR) wurden angewendet.

b: n entspricht den Respondern, definiert als eine Verbesserung um ≥ 1,5 Punkte auf der ADSD- oder ANSD-Skala im Vergleich zu Baseline

c: Aufgrund der statistisch signifikanten Heterogenität ist eine formale Auswertung der Meta-Analyse nicht möglich.

Patienten mit fehlenden Baseline- Kovariablen wurden nicht in die Analyse einbezogen.

Für gepoolte Daten wurde Toeplitz verwendet, um die Konvergenz in der logistischen Regression zu ermöglichen.

Die AR(1)-Kovarianzstruktur wurde in der logistischen Regression verwendet, um die Konvergenz zu ermöglichen.

RR und OR > 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [54]

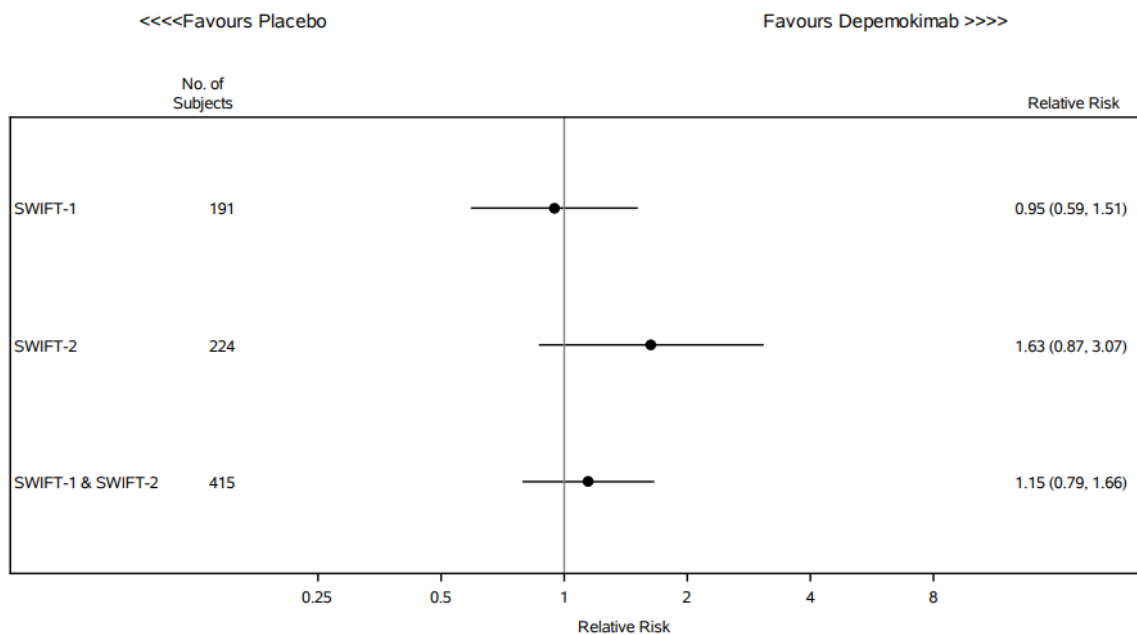


Abbildung 4-14: Forest Plot für Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ADSD wöchentlichen Durchschnittsscores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

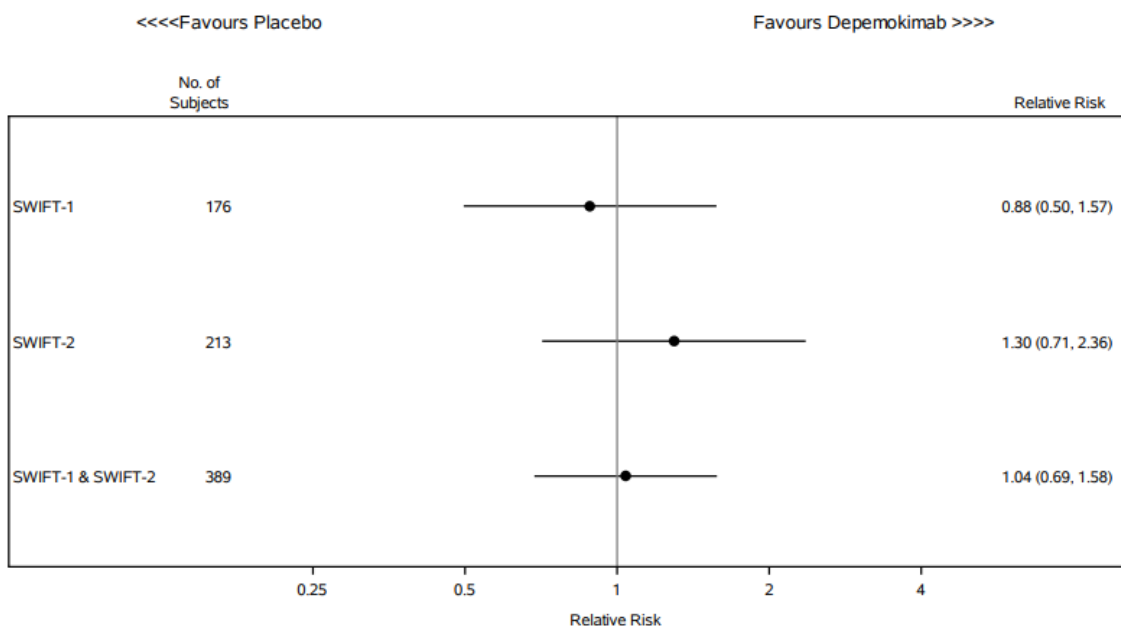


Abbildung 4-15: Forest Plot für Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ANSD wöchentlichen Durchschnittsscores um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigt für den Endpunkt ADSD/ANSD keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 SGRQ – RCT

Tabelle 4-43: Operationalisierung des SGRQ

Studie	Operationalisierung
SWIFT-1 (206713)	Der SGRQ wurde zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, inklusive Asthma, entwickelt. Er ist ein etabliertes Instrument, und umfasst 50 Items, aufgeteilt auf die zwei Bereiche „Symptoms“ und „Activity and Impact“ <u>Erhebung:</u> Die Auswertung des SGRQ erfolgte für den Gesamtscore, welcher Werte zwischen 0 und 100 annehmen kann. Je höher der Gesamtscore, desto größer ist die Beeinträchtigung. Der SGRQ wurde zu Baseline (Woche 0), Woche 4, Woche 12, Woche 26, Woche 40 und Woche 52 angewandt. Der Fragebogen wurde gemäß den Anweisungen der Entwickler erhoben und elektronisch erfasst. <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GA dargestellt:</u> • Veränderung des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline (CfB) • Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline <u>Statistische Methodik:</u> Die Analyse zum CfB erfolgt mittels MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+) • Geographische Region • Studienvisite • Baselinewert • prä-Bronchodilatator FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist die Differenz zwischen Depemokimab und Placebo in den Mittelwerten der Variablen. Das korrigierte Hedges' g wird mit dem zugehörigen 95 %-KI dargestellt, wobei Hedges' g aus den LSM und den zugehörigen SE berechnet wird. Der SGRQ wird auch in einer Responderanalyse ausgewertet. Als Responder sind Patienten definiert, die eine Reduktion von ≥ 15 Punkte gegenüber dem Baseline erreichen. Patienten, die das Responsekriterium nicht erfüllen, auch aufgrund von fehlenden Werten, werden als Nicht-Responder eingestuft. Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion. Die Kovariablen sind: • Behandlungsgruppe • Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+) • Geographische Region • Studienvisite

Studie	Operationalisierung
	• Patient • Baselinewert • prä-Bronchodilatator FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline Zusätzlich umfasst das GLMM die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Das Effektmaß für den Behandlungseffekt ist das OR und RR samt zugehörigen 95 %-KI und p-Werten. Für die Analysen wurde ein logistisches Regressionsmodell (OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (RR) verwendet. <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der FAS-High-dose ICS Population.
SWIFT-2 (213744)	Siehe SWIFT-1
Meta-Analyse	Siehe SWIFT-1 mit folgenden Ausnahmen: <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> • Veränderung des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline zu Woche 52 (CfB) • CfB-Analysen für alle anderen Wochen im Studienverlauf, einschließlich grafischer Darstellungen, sind in Anhang 4-GA dargestellt. Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline <u>Statistische Methodik:</u> Die statistische Analyse erfolgt für CfB und Responderanalyse wie bei SWIFT-1, mit Ausnahme der zusätzlichen Kovariable: • Studie (SWIFT-1 und SWIFT-2) In einem Forest Plot werden für CfB die Differenz der Mittelwerte und das zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. In einem Forest Plot werden für Responderanalyse das OR (<u>Anhang 4-GA</u>), RR und das jeweilig zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. Die Heterogenität/Interaktionstests werden mittels des Interaktionsterms Studie*Behandlung bestimmt, und der entsprechende p-Wert wird berichtet.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ 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
SWIFT-1 (206713)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SWIFT-2 (213744)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-44 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt SGRQ als niedrig eingestuft werden.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt SGRQ für die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Anhang 4-GA 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.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	290	139
Veränderung des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline zu Woche 52		
Baseline		
n/N	282/290	138/139
MW (SD)	48,0 (17,78)	46,6 (20,19)
Zu Woche 52		
n ^b /N	282/290	138/139
n ^c /N	260/290	127/139
LS Mean (SE)	33,08 (0,960)	34,68 (1,378)
LS Mean-Veränderung zu Baseline (SE)	-14,48 (0,96)	-12,88 (1,378)
LS MD ^a [95 %-KI] p-Wert ^b	-1,60 [-4,91; 1,72] 0,344	
Hedge's g ^a [95 %-KI]	-0,10 [-0,32; 0,11]	
Heterogenität p-Wert	0,616	
a: Die Analyse zum CfB erfolgt mittels eines MMRM unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+), geographische Region, SGRQ-Score zu Baseline, prä-Bronchodilatator FEV ₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline und Studienvisite. Zusätzlich umfasst das MMRM die Interaktion aus Baseline und Studienvisite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvisite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (SWIFT-1 oder SWIFT-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen.		
b: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zu einem oder mehreren Zeitpunkten		

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>FAS-High-dose ICS Population</i>	Behandlungsgruppen	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC
N	290	139
c: n entspricht der Anzahl der Patienten mit analysierbaren Daten zum angegebenen Zeitpunkt Hedges' g basiert ebenfalls auf den LS MW und ist somit auf das Modell angepasst. Ein LS MD und Hedges' $g < 0$ bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt Quelle: [54]		

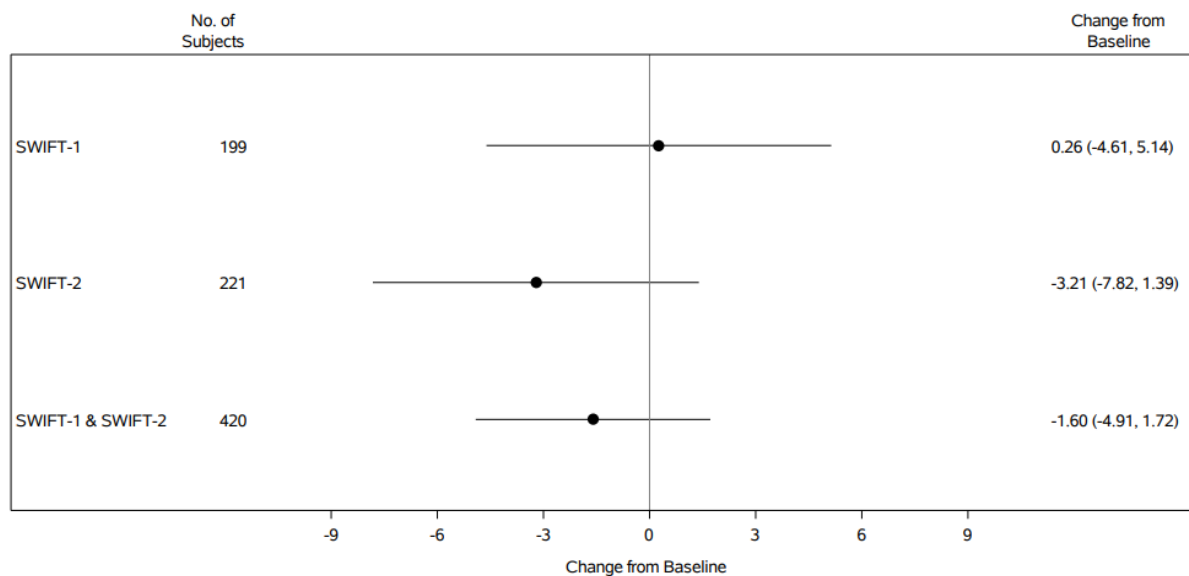


Abbildung 4-16: Forest Plot für die Veränderung des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigt für den Endpunkt SGRQ-Gesamtscores in der kontinuierlichen Auswertung der Veränderung zu Baseline keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

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.

Tabelle 4-46: Ergebnisse des SGRQ-Gesamtscores Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 1 Punkte im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SWIFT-1 + SWIFT-2 FAS-High-dose ICS Population	Behandlungsgruppen		Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert	
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC		
N	290	139	RR	OR
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores zu Woche 52				
Verbesserung um ≥ 1,5 Punkte, n ^b (%)	105 (36 %)	49 (35 %)	0,99 [0,75; 1,29] 0,916	0,98 [0,63; 1,54] 0,938
Heterogenität p-Wert	0,590			
a: Die Analyse erfolgt mittels einer GLMM mit einer Logit-Link-Funktion unter Berücksichtigung von Kovariablen. Die Kovariablen sind Behandlungsgruppe, Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4+), geographische Region, SGRQ-Score zu Baseline, prä-BD FEV₁ des geschätzten Sollwerts in % zu Baseline und Studienvsite. Zusätzlich umfasst das Modell die Interaktion aus Baseline und Studienvsite, sowie Behandlungsgruppe und Studienvsite. Für die gepoolte Analyse wird die Studie (SWIFT-1 oder SWIFT-2) ebenfalls als zusätzliche Kovariable einbezogen. Ein logistisches Regressionsmodell (OR) und ein Poisson-Regressionsmodell (RR) wurden angewendet. b: n entspricht den Respondern, definiert als eine Reduktion von ≥ 15 Punkten auf der SGRQ-Skala im Vergleich zu Baseline Patienten mit fehlenden Baseline- Kovariablen wurden nicht in die Analyse einbezogen. Die AR(1)-Kovarianzstruktur wurde in der Poisson-Regression verwendet, um die Konvergenz zu ermöglichen. RR und OR > 1 bedeutet einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [54]				

Die Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigt für den Endpunkt SGRQ-Gesamtscores in den Responderanalysen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

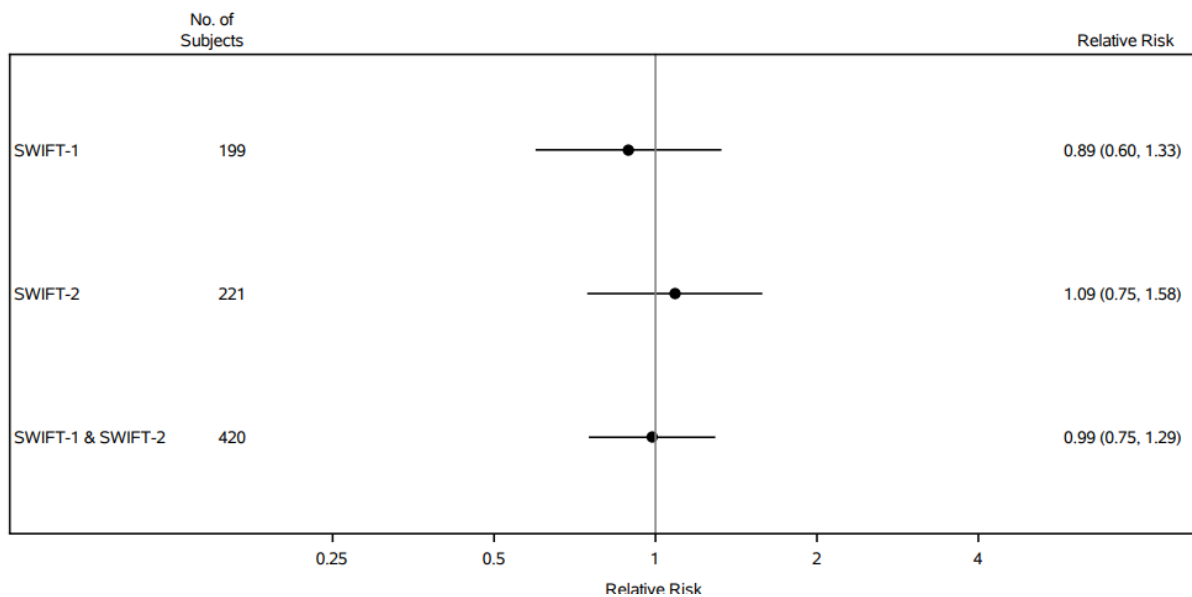


Abbildung 4-17: Forest Plot für Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigt für den Endpunkt SGRQ-Gesamtscores keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

Tabelle 4-47: Operationalisierung der Sicherheit

Studie	Operationalisierung
SWIFT-1 (206713)	<u>Unerwünschte Ereignisse</u> Unerwünschte Ereignisse waren als jegliche unerwünschten, medizinischen Erscheinungen definiert, die entweder mit einer verabreichten medizinischen Behandlung assoziiert waren oder davon unabhängig waren. Ein UE kann demnach ein ungünstiges und ungewolltes Anzeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefunds), Symptom oder eine Krankheit (neu oder verschlimmert) sein, das zeitlich mit der Anwendung einer Studienintervention assoziiert ist. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Ein SUE ist definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis, das bei irgendeiner Dosis eines oder mehrere der aufgelisteten Kriterien erfüllt: • zum Tod führte, • lebensbedrohlich war, d. h. der Patient war unmittelbar vom Tod bedroht, • einen stationären Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts erforderte, • in dauerhafter oder signifikanter Behinderung/Invalidität resultierte, • eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler, • andere Situationen: Möglicher Fall von Hy's Law oder signifikante, medizinische Ereignisse, die den Patienten hätten gefährden können oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um eines der anderen in der obigen Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. <u>Therapieabbruch aufgrund von UE</u> Therapieabbrüche aufgrund von UE waren definiert durch alle berichteten UE, die zu einer Beendigung der Studienteilnahme führten, unabhängig davon, ob ein Bezug zur verabreichten Studienmedikation bestand. <u>Erhebung</u> UE wurden vom Patienten selbst (oder ggf. von einem Betreuer, Stellvertreter oder dem gesetzlichen Vertreter des Patienten) gemeldet. Der Prüfer oder das Studienpersonal waren verantwortlich für die Erkennung, Dokumentation und Meldung von Ereignissen, die die Definition eines UE oder SUE erfüllten. Informationen zu UE, die von den Patienten gemeldet, durch Fragen des Prüfers entdeckt oder auf andere Weise erfasst wurden, wurden von Beginn der Studienintervention (Woche 0) bis zur Follow-up Visite (Woche 56) für Patienten, die nicht in die OLE-Studie teilnahmen, oder bis zur Exit-Visite (Woche 52) für diejenigen, die dies taten, gesammelt. Alle SUE für die jedoch ein Zusammenhang mit dem Studienverfahren vermutet wurde (bspw. Studienintervention, protokollbedingte Prozeduren, invasive Tests oder Änderungen der bestehenden Therapie) wurden ab dem Zeitpunkt erfasst, an dem der Patient die Einverständniserklärung unterschrieben hatte. Alle Ereignisse wurden elektronisch im eCRF erfasst. UE wurden gemäß MedDRA Version 26.1 kodiert nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT). <u>Folgende Analysen werden im Anhang 4-GA dargestellt:</u> • Anzahl an Patienten mit UE (jeglicher Schweregrad) ○ UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten

Studie	Operationalisierung
	- Anzahl an Patienten mit SUE - SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten - Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE - Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv) <u>Statistische Methodik:</u> OR, RD und RR werden basierend auf Häufigkeiten mit den entsprechenden 95 %-KI berechnet. Werte < 1 bedeuten für das OR und RR einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Für die RD bedeuten Werte < 0 einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. <u>Population:</u> Die Analyse erfolgt auf Basis der Safety-High-dose ICS Population.
SWIFT-2 (213744)	Siehe SWIFT-1
Meta-Analyse	Siehe SWIFT-1 mit folgenden Ausnahmen: <u>Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:</u> - Anzahl an Patienten mit UE (jeglicher Schweregrad) - UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad), die bei $\geq 10\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten - Anzahl an Patienten mit SUE - SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten oder die bei ≥ 10 Patienten und $\geq 1\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten - Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE - Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv) <u>Statistische Methodik:</u> Die statistische Analyse erfolgt wie bei SWIFT-1, mit Ausnahme der folgenden Punkte: Bei gepoolten Daten sind KIs asymptotisch und werden von Regressionsmodellen mit Kovariaten der Behandlungsgruppe und der Studie abgeleitet. Das Odds Ratio ergibt sich aus der logistischen Regression, die Risikodifferenz aus dem Binomialmodell mit Identitätslink und das relative Risiko und der p-Wert aus der Poisson-Regression mit einer logarithmischen Verknüpfung. In einem Forest Plot wird das OR (Anhang 4-GA), RR und das jeweilig zugehörige 95 %-KI für beide Studien und die gepoolte Analyse gezeigt. Die Heterogenität/Interaktionstests werden mittels des Interaktionsterms Studie*Behandlung bestimmt, und der entsprechende p-Wert wird berichtet.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit 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
SWIFT-1 (206713)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SWIFT-2 (213744)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-48 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Bei den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte.

Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für den Endpunkt Sicherheit als niedrig eingestuft werden.

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt UE für die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Anhang 4-GA 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.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für UE (jeglicher Schweregrad) aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SWIFT-1 + SWIFT-2 Safety-High-dose ICS Population SOC PT	Behandlungsgruppen		Depemokimab vs. Placebo Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert			Heterogenität
	Depemokimab + SoC	Placebo + SoC				
N	289	140	RR	OR	RD	p-Wert
Anzahl an Patienten mit UE (Gesamtrate) (jeglicher Schweregrad)						
n/N (%)	215/289 (74 %)	110/140 (79 %)	0,95 [0,75; 1,19] 0,631	0,79 [0,48; 1,27]	-4,8 [-13,3; 3,8]	0,377
Anzahl an Patienten mit UE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad)						
Infektionen parasitäre Erkrankungen (SOC)	175/289 (61 %)	83/140 (59 %)	1,02 [0,79; 1,32] 0,884	1,05 [0,70; 1,59]	1,1 [-8,8; 11,1]	0,359
Nasopharyngitis (PT)	42/289 (15 %)	32/140 (23 %)	0,63 [0,40; 1,00] 0,051	0,57 [0,34; 0,95]	-8,4 [-16,4; -0,3]	0,934

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>Safety-High-dose ICS Population</i> SOC PT	Behandlungsgruppen		Depemokimab vs. Placebo Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert			Hetero- genität
	Depemo- kimab + SoC	Placebo + SoC				
N	289	140	RR	OR	RD	p-Wert
COVID -19 (PT)	49/289 (17 %)	23/140 (16 %)	1,03 [0,63; 1,69] 0,911	1,03 [0,60; 1,78]	0,5 [-7,0; 8,0]	0,868
Infektionen der oberen Atemwege (PT)	22/289 (8 %)	8/140 (6 %)	1,33 [0,59; 2,99] 0,489	1,36 [0,59; 3,14]	2,1 [-3,2; 7,3]	0,097
Bronchitis (PT)	15/289 (5 %)	11/140 (8 %)	0,64 [0,29; 1,39] 0,259	0,62 [0,27; 1,39]	-1,7 [-6,9; 3,5]	0,149
Rhinitis (PT)	14/289 (5 %)	11/140 (8 %)	0,64 [0,29; 1,40] 0,264	0,62 [0,27; 1,40]	-2,8 [-7,7; 2,2]	0,785
Sinusitis (PT)	15/289 (5 %)	8/140 (6 %)	0,90 [0,38; 2,13] 0,813	0,90 [0,37; 2,17]	-0,6 [-5,2; 4,0]	0,818
Grippe (PT)	14/289 (5 %)	4/140 (3 %)	1,76 [0,58; 5,36] 0,317	1,81 [0,58; 5,63]	-0,4 [-4,6; 3,8]	<0,001
Atemwegsinfektion (PT)	11/289 (4 %)	4/140 (3 %)	1,33 [0,42; 4,19] 0,625	1,34 [0,42; 4,30]	1,0 [-2,6; 4,7]	0,229
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)	58/289 (20 %)	22/140 (16 %)	1,26 [0,77; 2,05] 0,364	1,32 [0,77; 2,27]	3,7 [-3,8; 11,3]	0,721
Allergische Rhinitis (PT)	22/289 (8 %)	3/140 (2 %)	3,48 [1,04; 11,63] 0,043	3,69 [1,08; 12,56]	5,1 [0,8; 9,4]	0,322

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>Safety-High-dose ICS Population</i> SOC PT	Behandlungsgruppen		Depemokimab vs. Placebo Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert			Hetero- genität
	Depemo- kimab + SoC	Placebo + SoC				
N	289	140	RR	OR	RD	p-Wert
Asthma (PT)	11/289 (4 %)	6/140 (4 %)	0,86 [0,32; 2,32] 0,760	0,85 [0,31; 2,36]	-0,6 [-4,4; 3,2]	0,938
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankunge n (SOC)	45/289 (16 %)	26/140 (19 %)	0,82 [0,51; 1,33] 0,428	0,79 [0,46; 1,35]	-3,6 [-11,2; 3,9]	0,505
Rückenschmerzen (PT)	12/289 (4 %)	8/140 (6 %)	0,72 [0,29; 1,75] 0,464	0,70 [0,28; 1,76]	-1,5 [-5,9; 3,0]	0,687
Arthralgie (PT) ^b	11/289 (4 %)	6/140 (4 %)	0,83 [0,31; 2,23] 0,706	0,82 [0,29; 2,28]	-0,5 [-5,6; 3,4]	0,042
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	38/289 (13 %)	15/140 (11 %)	1,21 [0,67; 2,21] 0,527	1,25 [0,66; 2,35]	2,2 [-4,2; 8,6]	0,882
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	41/289 (14 %)	12/140 (9 %)	1,65 [0,87; 3,14] 0,128	1,76 [0,89; 3,46]	5,6 [-0,5; 11,8]	0,554
Kopfschmerzen (PT)	18/289 (6 %)	10/140 (7 %)	0,86 [0,40; 1,86] 0,698	0,85 [0,38; 1,89]	-1,2 [-6,3; 3,8]	0,542
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	25/289 (9 %)	11/140 (8 %)	1,08 [0,53; 2,19] 0,839	1,08 [0,52; 2,28]	-0,6 [-6,3; 5,0]	0,047
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	25/289 (9 %)	9/140 (6 %)	1,28 [0,60; 2,75] 0,523	1,31 [0,59; 2,92]	1,8 [-2,7; 6,3]	0,742

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>Safety-High-dose ICS Population</i> SOC PT	Behandlungsgruppen		Depemokimab vs. Placebo Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert			Hetero- genität
	Depemo- kimab + SoC	Placebo + SoC				
N	289	140	RR	OR	RD	p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	23/289 (8 %)	10/140 (7 %)	1,11 [0,53; 2,33] 0,783	1,12 [0,52; 2,42]	0,7 [-4,9; 6,3]	0,106
Gefäßerkrankungen (SOC)	14/289 (5 %)	14/140 (10 %)	0,50 [0,24; 1,04] 0,065	0,47 [0,22; 1,02]	-5,1 [-10,5; 0,4]	0,517
Hypertonie (PT)	9/289 (3 %)	11/140 (8 %)	0,41 [0,17; 0,99] 0,048	0,39 [0,16; 0,96]	-4,4 [-9,3; 0,4]	0,722
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	11/289 (4 %)	8/140 (6 %)	0,66 [0,26; 1,64] 0,370	0,64 [0,25; 1,64]	-2,0 [-6,4; 2,4]	0,705
Untersuchungen (SOC)	12/289 (4 %)	6/140 (4 %)	0,99 [0,37; 2,63] 0,976	0,98 [0,36; 2,68]	0,1 [-4,0; 4,2]	0,634
Augenerkrankungen (SOC)	13/289 (4 %)	4/140 (3 %)	1,50 [0,49; 4,61] 0,478	1,53 [0,49; 4,80]	1,2 [-2,0; 4,3]	0,942
a: Für gepoolte Daten sind die KI asymptotisch und werden aus Regressionsmodellen mit Kovariaten der Behandlungsgruppe und der Studie abgeleitet. Die Odds Ratio stammt aus der logistischen Regression, die Risikodifferenz aus dem Binomialmodell mit Identitätslink und das relative Risiko und der p-Wert aus der Poisson-Regression mit Log-Link. b: Aufgrund mangelnder Konvergenz wird für Arthralgie die aus den Rohdaten berechnete, unbereinigte Risikodifferenz angegeben. RR, OR < 1, RD < 0 bedeuten einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [54]						

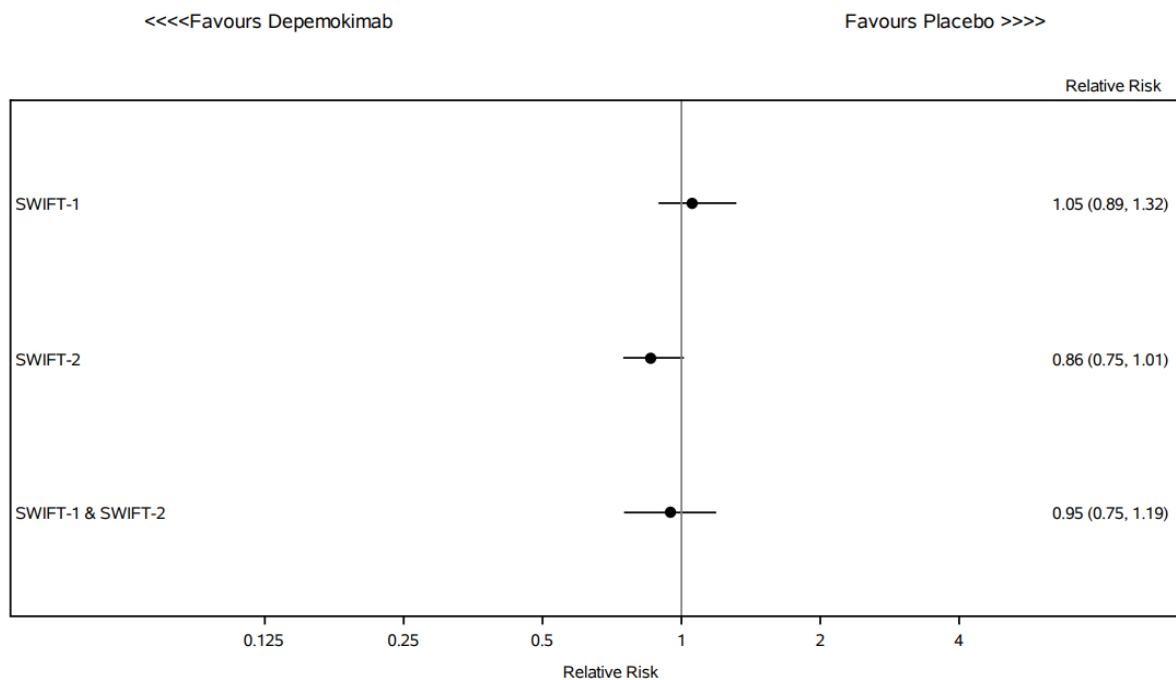


Abbildung 4-18: Forest Plot für UE (jeglicher Schweregrad) aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die PT „Allergische Rhinitis“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Wert zuungunsten von Depemokimab im RR. Dieser ist jedoch aufgrund des Konfidenzintervalls als geringfügig einzuschätzen. Für die PT „Hypertonie“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Behandlung mit Depemokimab, welcher jedoch ebenfalls aufgrund des Konfidenzintervalls als geringfügig einzustufen ist.

Insgesamt zeigen die Meta-Analysen der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 für den Endpunkt UE (jeglicher Schweregrad) keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

4.3.1.3.1.4.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt SUE für die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Anhang 4-GA 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.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für SUE aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

SWIFT-1 + SWIFT-2 Safety-High-dose ICS Population SOC PT	Behandlungs- gruppen		Depemokimab vs. Placebo Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert			Hetero- genität
	Depemo- kimab + SoC	Placebo + SoC				
N	289	140	RR	OR	RD	p-Wert
Anzahl an Patienten mit SUE						
n/N (%)	23/289 (8 %)	17/140 (12 %)	0,65 [0,35;1,23] 0,187	0,63 [0,32; 1,21]	-4,4 [-10,8; 1,9]	0,116
Anzahl an Patienten mit SUE nach SOC und PT (jeglicher Schweregrad)						
Unzureichende Patientenzahl						
a: Für gepoolte Daten sind die KI asymptotisch und werden aus Regressionsmodellen mit Kovariaten der Behandlungsgruppe und der Studie abgeleitet. Die Odds Ratio stammt aus der logistischen Regression, die Risikodifferenz aus dem Binomialmodell mit Identitätslink und das relative Risiko und der p-Wert aus der Poisson-Regression mit Log-Link. RR, OR < 1, RD < 0 bedeuten einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [54]						

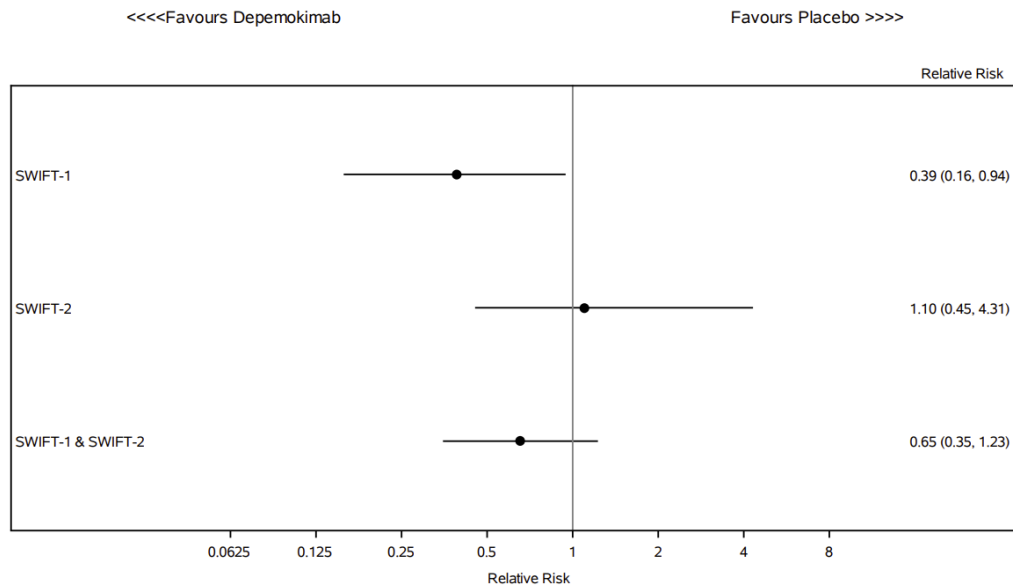


Abbildung 4-19: Forest Plot für SUE aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigt für den Endpunkt SUE keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Armen.

4.3.1.3.1.4.3 Therapieabbruch aufgrund von UE – RCT

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE für die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Anhang 4-GA 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.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UE aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SWIFT-1 + SWIFT-2 <i>Safety-High-dose ICS Population</i> SOC PT	Behandlungs- gruppen		Depemokimab vs. Placebo Effektmaß ^a [95 %-KI] p-Wert			Hetero- genität
	Depemo- -kimab + SoC	Placebo + SoC				
N ^a	289	140	RR	OR	RD	p-Wert
Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE (Gesamtrate)						
n/N (%)	3/289 (1 %)	2/140 (1 %)	0,78 [0,13; 4,65] 0,781	0,77 [0,13; 4,70]	-0,4 [-4,2; 2,0]	0,310
Anzahl an Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)						
Untersuchungen (SOC)	2/289	0/140	-	-	-	-
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	0/289	1/140	-	-	-	-
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	1/289	0/140	-	-	-	-
Infektionen parasitäre Erkrankungen (SOC)	0/289	1/140	-	-	-	-
a: Für gepoolte Daten sind die KI asymptotisch und werden aus Regressionsmodellen mit Kovariaten der Behandlungsgruppe und der Studie abgeleitet. Die Odds Ratio stammt aus der logistischen Regression, die Risikodifferenz aus dem Binomialmodell mit Identitätslink und das relative Risiko und der p-Wert aus der Poisson-Regression mit Log-Link. RR, OR < 1, RD < 0 bedeuten einen Vorteil für Depemokimab im Vergleich zu Placebo. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [54]						

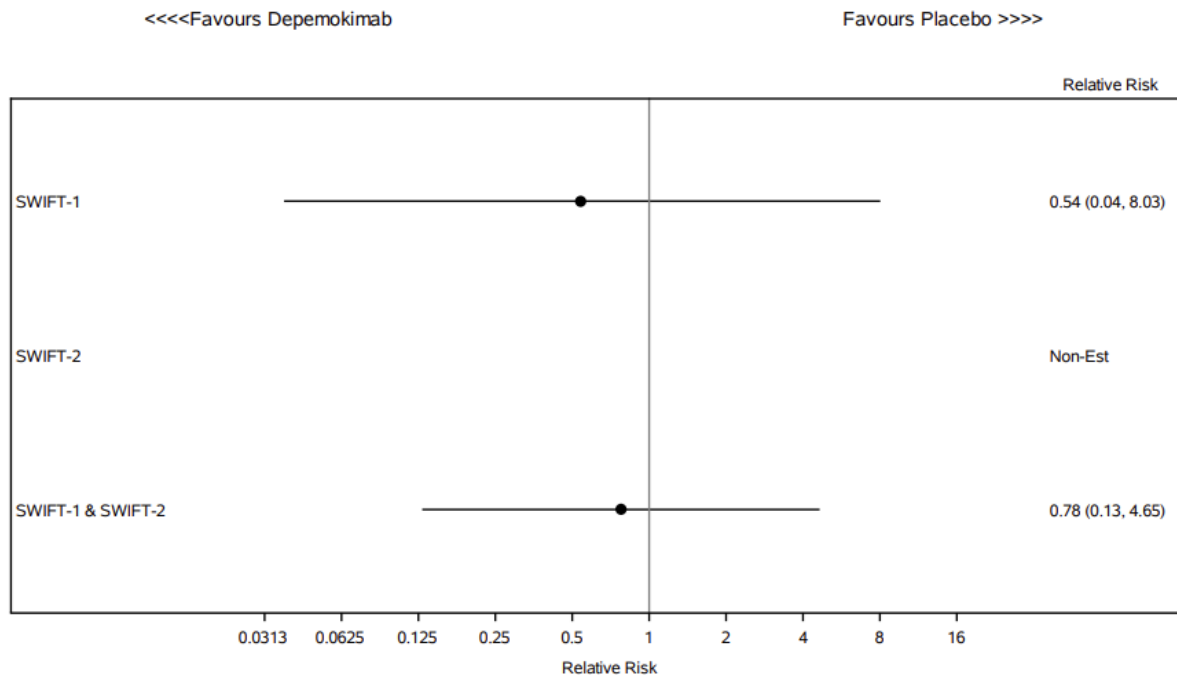


Abbildung 4-20: Forest Plot von Therapieabbruch aufgrund von UE aus der Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Meta-Analyse der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigt für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

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 4.3.1.3.1.²⁰

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn 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.

¹⁶ unbesetzt

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu 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 gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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.

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 4-52: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator- a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator- c>	<Effektmo- difikator- d>
Nicht zutreffend						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-53 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 4-53: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						

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 drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 Einbeziehungsweise 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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

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 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-55: 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>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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 4-57: 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
						Nicht zutreffend

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-57 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-58: 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)
Nicht zutreffend	

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 Metaanalysen 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.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4.3.1.3.2.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera.).** Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-59: 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		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-59 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-62 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*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 et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Basis für den Nachweis des medizinischen Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels Depemokimab im Vergleich zum SoC bilden die Studien SWIFT-1 (206713) und SWIFT-2 (213744). Bei beiden Studien handelt es sich um 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Depemokimab subkutan (s.c.) als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut.

Bei SWIFT-1 und SWIFT-2 handelt es sich um RCT und darum gemäß 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 2 VerfO um Daten der Evidenzstufe 1b. Aus SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Dossier die Patienten dargestellt, die trotz hochdosierter ICS und eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert sind. Daher sind diese Studien für die zu bewertende Indikation und die relevante Patientengruppe aufgrund der Studienpopulation, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlauben eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Mehrwerts für die Patienten, Ärzte und das Gesundheitssystem. Auch im Hinblick auf das niedrige Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studien und deren Endpunkte.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Depemokimab ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ -2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist [10].

Das Ziel des vorliegenden Moduls ist es, den medizinischen Nutzen und praktischen Mehrwert von Depemokimab für die betroffene Patientengruppe in der o.g. Indikation bezüglich patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit) im Vergleich zum SoC darzustellen und zu bewerten, auf Basis der besten verfügbaren Evidenz. GSK beansprucht keinen formellen Zusatznutzen.

Datenquellen

Die Basis für den Nachweis des medizinischen Nutzens des zu bewertenden Arzneimittels Depemokimab im Vergleich zum SoC bilden die Studien SWIFT-1 (206713) und SWIFT-2 (213744). Bei beiden Studien handelt es sich um 52-wöchige, multizentrische, randomisierte,

placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III Parallelgruppenstudien zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von 100 mg Depemokimab s.c. als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut.

Beide Studien umfassten sowohl männliche als auch weibliche erwachsene und jugendliche Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren. Eingeschlossene Patienten mussten unkontrolliertes Asthma aufweisen, mit einer Vorgeschichte von wiederholten Exazerbationen (≥ 2 Exazerbationen in den vorangegangenen 12 Monaten, die eine SCS-Einnahme erforderten) trotz bestehender mittel- bis hochdosierter ICS-Therapie und eines weiteren Arzneimittels zur Asthma-Erhaltungstherapie. Patienten mussten eine Blut-Eosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/ μL bei der Screening-Untersuchung oder ≥ 300 Zellen/ μL , dokumentiert in den 12 Monaten vor dem Screening, aufweisen. Im vorliegenden Dossier ist nur die Studienpopulation dargestellt, die hochdosiertes ICS erhielt, und damit der zugelassenen Indikation von Depemokimab entspricht.

Eine bibliografische Literaturrecherche und eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe 4.3.1.1) identifizierte keine weiteren Studien als SWIFT-1 und SWIFT-2 zur Untersuchung des medizinischen Nutzens von Depemokimab als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation relevanter RCTs wurden die in Kapitel 4.2.2 (Tabelle 4-2) beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen.

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studien wird anhand der endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogenen Studien erfolgt anhand der Kriterien der CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Kriterien wurde dem jeweiligen Studienbericht, Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan entnommen (siehe Anhang 4-E). Die Studienpopulationen werden anhand demografischer Daten, krankheitsspezifischer Charakteristika und vorangegangener Therapien beschrieben (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Bei SWIFT-1 und SWIFT-2 handelt es sich um RCT und darum gemäß 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 2 VerfO um Daten der Evidenzstufe 1b. Depemokimab ist angezeigt als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit

Typ -2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist. Aus SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Dossier die Patienten dargestellt, die trotz hochdosierter ICS und eines weiteren Arzneimittels zur Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert sind. Daher sind diese Studien für die zu bewertende Indikation und die relevante Patientengruppe aufgrund der Studienpopulation, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und der Wahl der Endpunkte relevant und erlauben eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Mehrwerts für die Patienten, Ärzte und das Gesundheitssystem. Auch im Hinblick auf das niedrige Verzerrungspotenzial zeigt sich eine sehr hohe Studienqualität und Validität der herangezogenen Studien und deren Endpunkte. Aufgrund der identischen Designs und sehr hohen Homogenität der beiden Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 wird die aussagekräftige und robuste Metaanalyse auf Basis der gepoolten IPD im Modul dargestellt. Die Einzelstudienresultate werden vollumfänglich in Anhang 4-GA dargestellt.

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Metaanalyse der Studien SWIFT-1 (206713) und SWIFT-2 (213744). FAS/Safety – High-dose ICS
Population – Ausmaß des medizinischen Nutzens auf Endpunktebene (Woche 52)

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt Meta-Analyse (SWIFT-1 und SWIFT-2)	Depemokimab + SoC (N=290) vs. Placebo + SoC (N=139) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Mortalität (Safety – High-dose ICS Population)^a		
Gesamtüberleben	Kein Patient verstorben	-
Morbidität (FAS – High-dose ICS Population)^a		
Asthma-Exazerbation (Jahresrate)		
Jährliche Rate klinisch signifikanter Exazerbationen	Exazerbationsjahresrate: 0,67 vs. 1,26 Rate Ratio: 0,53 [0,39; 0,72]; p < 0,001	erheblich
Jährliche Rate klinisch signifikanter Exazerbationen, die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern	Exazerbationsjahresrate: 0,03 vs. 0,05 Rate Ratio: 0,51 [0,16; 1,66]; p = 0,266	-
Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)		
Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation	Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bis Woche 52 (%) [95 %-KI]: 39 % [33 %; 45 %] vs. 53 % [45 %; 61 %] HR: 0,62 [0,46; 0,83]; p = 0,002	beträchtlich
Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation, die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte	Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bis Woche 52 (%) [95 %-KI]: 4 % [2 %; 6 %] vs. 7 % [3 %; 12 %] HR: 0,52 [0,21; 1,31]; p = 0,167	-
Asthma-Exazerbation (Anzahl der Tage mit OCS)		
Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen	LS Mean (Tage): 12,29 vs. 17,43 Ratio: 0,71 [0,55; 0,91]; p = 0,008	gering

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

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt Meta-Analyse (SWIFT-1 und SWIFT-2)	Depemokimab + SoC (N=290) vs. Placebo + SoC (N=139) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Asthma Control Questionnaire -5 (ACQ -5)		
Veränderung des ACQ -5-Scores im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,01 [-0,22; 0,21]; p = 0,953 Hedges' g: -0,01 [-0,22; 0,21]	-
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des ACQ -5-Scores um $\geq 0,9$ Punkte im Vergleich zu Baseline	n (%): 111 (38 %) vs. 54 (39 %) RR: 0,98 [0,76; 1,26]; p = 0,877	-
Patient Global Impression of Change (PGI-C)		
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung des PGI-C („stark verbessert“ oder „minimal verbessert“) im Vergleich zu Baseline	n (%): 196 (68 %) vs. 94 (68 %) RR: 0,99 [0,86; 1,14]; p = 0,853	-
Patient Global Impression of Severity (PGI-S)		
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGI-S um ≥ 1 Punkte im Vergleich zu Baseline	n (%): 122 (42 %) vs. 56 (40 %) RR: 1,03 [0,81; 1,30]; p = 0,828	-
Asthma Daily Symptom Diary/Asthma Nightly Symptom Diary (ADSD/ANSD)^b		
Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ADSD zu den Zeitpunkten während der 52-Wochen-Periode im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,13 [-0,41; 0,15]; p = 0,356 Hedges' g: -0,12 [-0,37; 0,13]	-
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ADSD um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zu Baseline ^c	n (%): 62 (22 %) vs. 27(20 %) RR: 1,15 [0,79; 1,66]; p = 0,473	-
Veränderung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ANSD zu den Zeitpunkten während der 52-Wochen-Periode im Vergleich zu Baseline	LS MD: -0,14 [-0,42; 0,15]; p = 0,342 Hedges' g: -0,14 [-0,41; 0,14]	-

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

Nutzendimension Patientenrelevanter Endpunkt Meta-Analyse (SWIFT-1 und SWIFT-2)	Depemokimab + SoC (N=290) vs. Placebo + SoC (N=139) Effektschätzer (95% KI); p-Wert	Ausmaß des medizinischen Nutzens
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des wöchentlichen Durchschnittsscores des ANSD um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zu Baseline ^c	n (%): 54 (19 %) vs. 24 (18 %) RR: 1,04 [0,69; 1,58]; p = 0,854	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FAS – High-dose ICS Population)^a		
St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)		
Veränderung des SGRQ-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline	LS MD: -1,60 [-4,91; 1,72]; p = 0,344 Hedges' g: -0,10 [-0,32; 0,11]	-
Responderanalyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline	n (%): 105 (36 %) vs. 49 (35 %) RR: 0,99 [0,75; 1,29]; p = 0,916	-
Sicherheit (Safety – High-dose ICS Population)^a		
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)	n (%): 215 (74 %) vs. 110 (79 %) RR: 0,95 (0,75, 1,19); p = 0,631	-
Gesamtrate SUE	n (%): 23 (8 %) vs. 17 (12 %) RR: 0,65 (0,35; 1,23); p = 0,187	-
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE	n (%): 3 (1%) vs. 2 (1%) RR: 0,78 (0,13; 4,65); p = 0,781	-
a: In SWIFT-2 wurde ein Patient in die Behandlungsgruppe Depemokimab randomisiert, erhielt jedoch irrtümlich eine Placebo-Dosis. Dieser Patient wurde für die Analysen der FAS-High-dose ICS Population in der randomisierten Behandlungsgruppe (Depemokimab) berücksichtigt, gehörte jedoch für die Analysen der Sicherheitspopulation zur tatsächlichen Behandlungsgruppe (Placebo). b: Die Analyse für die Endpunkte ADSD/ANSD wurde für SWIFT-1 und SWIFT-2 anhand der FAS-ADSD/ANSD High-dose-ICS-Population durchgeführt und umfasst alle Patienten, die mindestens einen ADSD/ANSD-Fragebogen ausgefüllt haben. c: Aufgrund der statistisch signifikanten Heterogenität ist eine formale Auswertung der Meta-Analyse nicht möglich. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Die Ergebnisse werden für die vier patientenrelevanten Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Mortalität

Die Beurteilung der Mortalität wird durch die Erfassung tödlicher schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) durchgeführt. Während den Studien traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Die Beurteilung der Morbidität erfolgt anhand der Erfassung der:

- Asthma-Exazerbation (Jahresrate)
 - Jährliche Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen
 - Jährliche Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen, die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erfordern
- Asthma-Exazerbation (Zeit bis zur ersten Exazerbation)
 - Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation
 - Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation, die Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte
- Asthma-Exazerbation (Anzahl der Tage mit OCS)
 - Gesamtzahl der Tage mit OCS im Zusammenhang mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen
- ACQ -5
- PGI-C
- PGI-S
- ADSD/ANSD

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Beurteilung der Lebensqualität erfolgt über den SGRQ.

Sicherheit

Die Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE), Therapieabbrüche aufgrund von UE, sowie SUE.

Schlussfolgerungen zum medizinischen und zum therapeutisch bedeutsamen Nutzen

Patienten, die unter schwerem Asthma leiden, erleben wiederholt akute Exazerbationen (charakterisiert durch Symptome wie Luftnot, Brustenge, Husten und einem pfeifenden Geräusch beim Ausatmen [Giemen]), die zu Hospitalisierungen führen können, mitunter lebensbedrohlich sein können und sich stark auf das Patientenwohl, die Lebensqualität und die Prognose auswirken. Eine Möglichkeit zur Heilung besteht derzeit nicht [1-3]. Die Reduktion der Asthma-Exazerbationen sowie die kontinuierliche Kontrolle der zugrunde liegenden Entzündung bei schwerem Asthma stellt daher eines der Hauptziele der Therapie dar, und verringert die Gefahr der Entstehung irreversibler Lungenschäden und einer beschleunigten Verschlechterung der Lungenfunktion durch Airway Remodeling [1; 4].

Bisher auf dem Markt verfügbare Biologika erfordern teilweise enge Dosierungsintervalle mit einer hohen jährlichen Anzahl an Injektionen, um die notwendigen, fachinformationsgerechten Dosierungen zu erreichen. Derartig anspruchsvolle Schemata verringern die Bereitschaft des Patienten zum Mitwirken an seiner Therapie und mindern die Adhärenz [5].

Das Biologikum Depemokimab bietet als erster und einziger ultra-lang wirksamer IL-5 Inhibitor eine Behandlungsoption, die mit nur zwei Injektionen pro Jahr einen minimalen Behandlungsaufwand für die Patienten bedeutet. Längere Dosierungsintervalle führen zudem zu Einsparungen beim Material- und Personaleinsatz, verbessern die Therapieadhärenz, und tragen zur effizienteren Nutzung von Gesundheitsressourcen bei. Depemokimab bewirkt eine Reduktion der Asthma-Exazerbationen sowie eine dauerhafte Unterdrückung der zugrunde liegenden Entzündung bei gleichzeitiger sehr guter Verträglichkeit. Damit kann diese Behandlung im Vergleich zu kurzwirksamen Biologika eine verbesserte, persistente Adhärenz mit langfristigen Therapieerfolgen erreichen.

Die RCT SWIFT-1 und SWIFT-2 liefern hochqualitative, praxisrelevante Evidenz zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und praktischen Mehrwerts

Die Basis für den Nachweis des medizinischen Nutzens und praktischen Mehrwerts für die Patienten, Ärzte und das Gesundheitssystem des zu bewertenden Arzneimittels Depemokimab im Vergleich zum SoC bilden die Studien SWIFT-1 und SWIFT-2. Aus SWIFT-1 und SWIFT-2 werden im Dossier die Patienten dargestellt, dessen Asthma die trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittel zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert sind. Aufgrund der identischen Designs und sehr hohen Homogenität der beiden Studien wird die aussagekräftige und robuste Metaanalyse auf Basis der gepoolten IPD im Modul dargestellt. Somit liegen Ergebnisse mit höchster Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ia) vor. Die Ergebnisse der Einzelstudien befinden sich in Anhang 4-GA.

In beiden RCT findet ein Vergleich von Depemokimab als zusätzliche Erhaltungstherapie zum SoC gegen Placebo zusätzlich zu SoC statt. Die SoC beinhaltet alle leitliniengerechten inhalativen Optionen (ICS/LABA/ggf. LAMA), die zur Behandlung des schweren Asthmas empfohlen werden und zusätzlich weitere in besonderen Fällen empfohlene Optionen, wie die Behandlung mit OCS, LTRA oder eine spezifische Immuntherapie. Auch die

Notfallmedikation mit Albuterol/Salbutamol und OCS stand patientenindividuell zur Verfügung. Andere Biologika waren innerhalb der beiden Studien nicht erlaubt.

Die NVL und der GINA-Report bestätigen die klinische Relevanz und Praxisnähe des bereitgestellten SoC [2; 3]. Die inhalative Therapie mit ICS in Kombination mit LABA wird sowohl in der NVL, als auch im GINA-Report als essenziell hervorgehoben [2; 3]. Diese Kombination reduziert nicht nur signifikant das Risiko schwerer Exazerbationen, sondern verbessert auch die Asthmakontrolle und die Lebensqualität der Patienten [2; 3]. Der GINA-Report betont, dass ICS in Kombination mit LABA nicht nur Symptome lindert, sondern auch die zugrunde liegende Entzündung bekämpft, was entscheidend für die langfristige Kontrolle der Erkrankung ist [3]. Die NVL ergänzt, dass diese Kombinationstherapie insbesondere in höheren Dosierungen eine effektive Eskalationsstrategie darstellt, wenn die Kontrolle mit niedrigeren Dosierungen nicht ausreicht [2].

LAMA stellen in begründeten Einzelfällen eine weitere wichtige Option dar, insbesondere bei Patienten, deren Asthma trotz ICS-LABA-Kombination nicht ausreichend kontrolliert ist. Die Hinzunahme von LAMA kann die Lungenfunktion verbessern und das Risiko von Exazerbationen weiter reduzieren [2; 3]. Beide Leitlinien empfehlen in solchen Fällen LAMA als Add-on-Therapie, was die Bedeutung dieser inhalativen Option für die Behandlung von schwerem Asthma unterstreicht [2; 3]. Eine zusätzliche Therapie mit einem LAMA ist jedoch keine zwingende Voraussetzung für den Einsatz von Biologika bei schwerem Asthma, da nicht jeder Patient durch LAMA Vorteile in der Asthma-Kontrolle erfährt, während Nebenwirkungen der LAMA-Therapie dennoch auftreten können. Ein Therapieversuch wird trotzdem empfohlen [1].

OCS werden bei schweren Asthmaanfällen empfohlen, insbesondere wenn die Therapie mit kurzwirksamen Bronchodilatoren wie Salbutamol nicht ausreichend wirksam ist. Die kurzzeitige Anwendung von OCS wird als wichtige Ergänzung in der Notfallbehandlung angesehen, während die Langzeitanwendung nur noch in Ausnahmefällen empfohlen wird [2; 3].

Depemokimab kann die Rate klinisch relevanter Asthma-Exazerbationen erheblich reduzieren, bei gleichzeitig schnell eintretender und langanhaltender Wirkung

Für eine erfolgreiche Asthmatherapie müssen sowohl Exazerbationen als auch die dauerhaft zugrundeliegende Entzündung adressiert werden, um eine permanente Obstruktion und weiteres Airway Remodeling zu verhindern und damit den chronischen Krankheitsfortschritt zu verlangsamen oder gar aufzuhalten [3; 4; 11]. Das Vorliegen einer Entzündung und/oder Atemwegsobstruktion ist mit einer erhöhten Exazerbationsrate und schlechteren Krankheitskontrolle verbunden [12]. Ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Asthmakontrolle ist das Auftreten von Asthma-Exazerbationen. Schwere Asthma-Exazerbationen stellen einen Risikofaktor für zukünftige Ereignisse dar und sind mit einer erhöhten Morbidität, häufigeren OCS-Therapien, Krankenhausaufenthalten und weiteren Komplikationen verbunden. Selbst die intermittierende Anwendung von OCS im Rahmen von Asthma-Exazerbationen ist mit klinisch relevanten Nebenwirkungen verbunden, darunter

Diabetes mellitus, Osteoporose, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen, Glaukome und Bluthochdruck. Zusätzlich weisen OCS-behandelte Patienten im Vergleich zu mit Biologika behandelten Patienten eine höhere Mortalität auf. Daher ist die Reduktion der Prävalenz von Asthma-Exazerbationen ein wichtiger Bestandteil für das Erreichen der Asthmakontrolle bzw. des zukünftigen Risikos für eine Progression der Erkrankung. Somit gelten Asthma-Exazerbationen als primärer Endpunkt für Wirkstoffe, die auf den asthmatischen Entzündungsprozess ansprechen, da sie sowohl einen klinischen als auch einen patientenrelevanten Endpunkt für die Dauerbehandlung darstellen.

Die gepoolten Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 zeigen signifikante und klinisch relevante Effekte von Depemokimab im Vergleich zum SoC in patientenrelevanten Endpunkten. Besonders hervorzuheben ist die hohe Wirksamkeit von Depemokimab, die sich in einer erheblichen Reduktion der jährlichen Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen zeigt. Konkret wurde die jährliche Exazerbationsrate signifikant und klinisch relevant reduziert, mit einem Rate Ratio [95% KI]: 0,53 [0,39; 0,72]; $p < 0,001$, was eine Reduktion des Risikos klinisch signifikanter Exazerbationen in der Depemokimab + SoC-Gruppe im Vergleich zur Placebo + SoC-Gruppe um 47 % bedeutet. Darüber hinaus zeigte die jährliche Rate der Asthma-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderten, ebenfalls einen gleichgerichteten Effekt in der Depemokimab + SoC-Gruppe im Vergleich zur Placebo + SoC-Gruppe (Rate Ratio: 0,51), welche allerdings aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen innerhalb des Studienzeitraums noch keine statistische Signifikanz erreichte. Untersucht man die vollständige ITT-Population der SWIFT-Studien, einschließlich Patienten mit mittel- und hochdosierter ICS-Therapie, wird der Effekt deutlicher. Die Auswertung für den Endpunkt der jährlichen Rate der Asthma-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderten, ergibt in dieser *a priori* definierten Population eine statistisch signifikante Reduktion um etwa 72 % in der Depemokimab + SoC-Gruppe im Vergleich zur Placebo + SoC-Gruppe. Dies unterstreicht, dass mit Depemokimab die Krankheitsaktivität effektiv kontrolliert und die Häufigkeit von Exazerbationen erheblich gesenkt werden kann, was für Patienten mit schwerem Asthma von entscheidender Bedeutung ist.

Darüber hinaus zeigt Depemokimab eine schnell eintretende und langanhaltende Entzündungsunterdrückung, die durch eine beträchtliche Verbesserung der Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation belegt wird. Die Zeit bis zur ersten Asthma-Exazerbation wurde signifikant und klinisch relevant verlängert, mit einem HR [95 %-KI]: 0,62 [0,46; 0,83]; $p = 0,002$, und einem Effekt, der bis Woche 52 deutlich erkennbar bleibt (Wahrscheinlichkeit zu Woche 52 [95 %-KI]: 39 % [33 %; 45 %] vs. 53 % [45 %; 61 %]). Die Wahrscheinlichkeit, dass eine erste klinisch signifikante Asthma-Exazerbation, die eine Hospitalisierung und/oder Behandlung in einer Notfallambulanz erforderte, bis zur Woche 52 auftrat, war in der Depemokimab+ SoC-Gruppe gleichgerichtet deutlich geringer als in der Placebo + SoC-Gruppe (HR: 0,52), welche aber wie das oben erwähnte Rate Ratio aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen innerhalb des Studienzeitraums keine statistische Signifikanz erreichte. Die umfassenden Auswertungen der Exazerbationen deuten darauf hin,

dass Depemokimab sowohl frühe Vorteile erzielt als auch durch die Reduktion der chronischen Entzündungsaktivität eine nachhaltige Krankheitskontrolle unterstützt.

Ein weiterer Vorteil von Depemokimab ist die statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Einsatzes von OCS, die häufig mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sind. Die Gesamtzahl der Tage mit OCS, die mit klinisch signifikanten Asthma-Exazerbationen assoziiert sind, wurde signifikant reduziert, mit einem Ratio [95%-KI]: 0,71 [0,55; 0,91]; $p = 0,008$. Auch in diesem Aspekt zeigt sich somit der patientenrelevante Vorteil von Depemokimab im Vergleich zum SoC. Diese Reduktion der OCS-Belastung ist besonders wichtig, da sie eine entscheidende Rolle bei der Minimierung langfristiger Nebenwirkungen und der Mortalität spielt und die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessern kann.

Zusätzlich zeigte Depemokimab ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Die Ergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit Depemokimab im Vergleich zum SoC in Bezug auf UE nicht statistisch signifikant unterlegen war – weder bei der Gesamtzahl der UE noch bei SUE oder solchen, die zu einem Therapieabbruch führten. In den Studien SWIFT-1 und SWIFT-2 wurden keine Todesfälle gemeldet. Insgesamt zeigt Depemokimab im Vergleich zum Behandlungsarm keinen Nachteil in der Verträglichkeit.

Depemokimab deckt den therapeutischen Bedarf nach einem alltagsfreundlichen Biologikum mit nur zwei Injektionen pro Jahr, bei hoher Wirksamkeit und sehr guter Verträglichkeit

Zusammenfassend zeigt Depemokimab eine hohe Wirksamkeit, die sich in einer erheblichen Reduktion der jährlichen Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen widerspiegelt. Die schnell einsetzende und langanhaltende Unterdrückung der Typ-2-Inflammation wird durch eine beträchtliche Verbesserung der Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation belegt. Darüber hinaus zeigt Depemokimab eine signifikante und klinisch relevante Reduktion des OCS-Einsatzes gegen Asthma-Exazerbationen. Gleichzeitig konnten keine klinisch relevanten Unterschiede zu Placebo in den Nebenwirkungen festgestellt werden. Diese klinisch relevanten Parameter der Wirksamkeit und Verträglichkeit haben wichtige Implikationen für die Krankheitslast der Patienten und für die Entlastung des Gesundheitssystems. Darüber hinaus verbessern längere Dosierungsintervalle die Versorgungssituation, da Kliniken und Praxen weniger frequentiert werden müssen. Gleichzeitig führen sie zu Einsparungen beim Material- und Personaleinsatz, verbessern die Therapieadhärenz und tragen so zu einer effizienteren Nutzung von Gesundheitsressourcen bei.

Das Biologikum Depemokimab bietet als erster und einziger ultra-lang wirksamer IL-5 Inhibitor eine Behandlungsoption, die mit nur zwei Injektionen pro Jahr einen minimalen Behandlungsaufwand für die Patienten und versorgende Zentren bedeutet. Die Therapieziele bei schwerem Asthma wie eine gute Symptomkontrolle, Reduzierung von Exazerbationen, Vermeidung systemischen Steroidbedarfs und Unterdrückung der Entzündung setzen alle eine kontinuierliche Adhärenz durch den Patienten voraus [1-4]. Die Therapie sollte also eine möglichst geringe zusätzliche Belastung für den Patienten darstellen [6]. Allerdings bleibt ungefähr die Hälfte aller Patienten, die mit Biologika in der Asthmatherapie starten, ihrer

Verschreibung nicht adhärent, was in schlechteren klinischen Outcomes mündet [7; 8]. Ein längeres Dosierintervall von sechs Monaten würde von 79 % der Patienten bevorzugt werden [9]. Es ist zu erwarten, dass sich die zwei Mal jährliche Gabe von Depemokimab mit den erläuterten Vorteilen positiv auf die Therapiepersistenz und -adhärenz von Asthma Patienten auswirkt [13; 14]. Auch wenn im AMNOG die vollen Vorteile bzgl. Dosisfrequenz, Alltagstauglichkeit einer Therapie und folglich mögliche Vorteile in der Adhärenz zu chronischer Medikation nicht berücksichtigt werden, sieht GSK für Depemokimab einen beträchtlichen medizinischen Nutzen und praktischen Mehrwert für Patienten, Ärzte sowie das Gesundheitssystem.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 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 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ -2-Inflammation, gekennzeichnet durch die Anzahl der Eosinophilen im Blut, das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren Arzneimittels zur Asthma-Erhaltungstherapie unzureichend kontrolliert ist	Kein Zusatznutzen beansprucht

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²¹, Molenberghs 2010²²).

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.

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006²³) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁴) 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
- gegebenenfalls 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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173 -186.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183 -203.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI -145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912 -922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27 -45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) 2023. S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023

2. Bundesärztekammer (BÄK), K. B. K. & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2024 Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma, Version 5.0.
3. Global Initiative for Asthma (GINA) 2025. Global Strategy for Asthma Management and Prevention.
4. Busse, W. W., Melén, E. & Menzies-Gow, A. N. 2022. Holy Grail: the journey towards disease modification in asthma. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 31.
5. Pantuzza, L. L., Ceccato, M. d. G. B., Silveira, M. R., Junqueira, L. M. R. & Reis, A. M. M. 2017. Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73, 1475–89.
6. Rogers, L., Jesenak, M., Bjermer, L., Hanania, N. A., Seys, S. F. & Diamant, Z. 2023. Biologics in severe asthma: A pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. *Respir Med*, 218, 107414.
7. Kwiatek, J., Alfonso-Cristancho, R., Wang, J., Howarth, P., Karsanji, U., Hwee, J., Zhao, F., Smith, G., Geason, R. & Deb, A. 2025. Low Adherence to Current Biologic Therapies in Asthma: Insights From a Retrospective Cohort Analysis of Claims Data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 155, AB439.
8. Kwiatek, J., Deb, A., Germain, G., Mahendran, M., Gravelle, P., Hiltz, A., Ripley, S. & Laliberté, F. 2025. Real-World Persistence to Biologic Therapies and Its Impact on Outcomes in Patients With Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 211, A7147–A.
9. Psyma und Exevia Health GmbH & GlaxoSmithKline (GSK) 2024. Patient preference CRSwNP Results of the Quantitative Study with Biological User and Non-User.
10. GlaxoSmithKline (GSK) 2026. Fachinformation EXDENSUR 100 mg Injektionslösung im Fertigpen/Fertigspritze: Februar 2026.
11. Thomas, D., McDonald, V. M., Pavord, I. D. & Gibson, P. G. 2022. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *The European respiratory journal*, 60.
12. Galant, S. P., Kuks, P. J. M., Kole, T. M., Kraft, M., Siddiqui, S., Fabbri, L. M., Beghé, B., Rabe, K. F., Papi, A., Brightling, C. E., Singh, D., Kocks, J. W. H., Franzini, L., Vonk, J. M., Kerstjens, H. A. M., Heijink, I. H., Pouwels, S. D., Slebos, D.-J. & van den Berge, M. 2025. Assessment of the role of small airway dysfunction in relation to exacerbation risk in patients with well controlled asthma (ATLANTIS): an observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 13, 990–1000.
13. Gevaert, P. D., Martin; Cornet, Marjolein; Mullol, Joaquim; De Corso, Eugenio; Keles Turel, Nesil; Maspero, Jorge; Fujieda, Shigeharu; Zhang, Luo; Sousa, Ana R; Woods, Samantha J; Davis, Angela M; Schalkwijk, Stein; Edwards, Dawn; Ranganathan, Prerna; Follows, Richard; Marshall, Carolynne; Han, Joseph K; on behalf of the

- ANCHOR-1 and ANCHOR-2 trial investigators 2025. Efficacy and safety of twice per year depemokimab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (ANCHOR-1 and ANCHOR-2): phase 3, randomised, double-blind, parallel trials.
14. T Preib, M., Tacon, C., Devine-Mulligan, A. & Thomas, N. 2026. Patients with Asthma Prefer 6-Monthly Biologic Dosing Compared with Other More Frequent Biologic Dosing Schemes. American Academy of Allergy Asthma & Immunology Annual Meeting.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-308
 16. GlaxoSmithKline (GSK) 2024. 206713, A 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype (Clinical Study report).
 17. GlaxoSmithKline (GSK) 2024. 213744, A 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype (Clinical Study Report).
 18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Arbeitspapier: Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal.
 19. European Medicines Agency (EMA) 2015. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma - Revision 1-CHMP/EWP/2922/01 Rev. 1. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma-scientific-guideline>.
 20. Palacionyte, J., Januskevicius, A., Vasyle, E., Rimkunas, A., Miliauskas, S. & Malakauskas, K. 2024. Clinical Remission Criteria and Serum Levels of Type 2 Inflammation Mediators during 24 Weeks of Treatment with the Anti-IL-5 Drug Mepolizumab in Patients with T2-High Severe Asthma. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 14.
 21. 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.
 22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Asthma bronchiale).
 23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2008. Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptor-agonisten

zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale – Ergänzungsauftrag Abschlussbericht (A07-01). .

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-108 GSK3511294 zur zusätzlichen Erhaltungstherapie bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma.
25. Juniper, E. F., Svensson, K., Mörk, A.-C. & Ståhl, E. 2005. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory medicine*, 99, 553–8.
26. Juniper, E., O'byrne, P., Guyatt, G., Ferrie, P. & King, D. 1999. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *European respiratory journal*, 14, 902–7.
27. Juniper, E. F., Bousquet, J., Abetz, L., Bateman, E. D. & Committee, G. 2006. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respiratory medicine*, 100, 616–21.
28. McCoy, K., Shade, D. M., Irvin, C. G., Mastronarde, J. G., Hanania, N. A., Castro, M. & Anthonisen, N. R. 2006. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118, 1226–33.
29. Meltzer, E. O., Busse, W. W., Wenzel, S. E., Belozeroff, V., Weng, H. H., Feng, J., Chon, Y., Chiou, C.-F., Globe, D. & Lin, S.-L. 2011. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127, 167–72.
30. Shen, Q., von Maltzahn, R., Nelsen, L. & Revicki, D. 2021. Psychometric properties of the asthma symptom index in patients with severe asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9, 400–9. e1.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. 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 – Reslizumab.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)).
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz).

34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Momelotinib (Myelofibrose).
35. Gater, A., Nelsen, L., Fleming, S., Lundy, J. J., Bonner, N., Hall, R., Marshall, C., Staunton, H., Krishnan, J. A. & Stoloff, S. 2016. Assessing asthma symptoms in adolescents and adults: qualitative research supporting development of the asthma daily symptom diary. *Value in Health*, 19, 440–50.
36. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) 2019. Qualification statement qualification of Asthma Daytime Symptom Diary and Asthma Nighttime Symptom Diary: patient-reported outcome instruments for measurement of symptoms of asthma.
37. Nelsen, L. M., Gater, A., Coon, C., Bonner, N., Hall, R., Staunton, H. & Coons, S. J. 2017. Preliminary Psychometric Evaluation Of The Asthma Daily Symptom Diary (adsd). *B38. ASTHMA: A PANORAMIC VIEW*. American Thoracic Society.
38. Gater, A., Nelsen, L., Coon, C. D., Eremenco, S., O’Quinn, S., Khan, A. H., Eckert, L., Staunton, H., Bonner, N. & Hall, R. 2022. Asthma Daytime Symptom Diary (ADSD) and Asthma Nighttime Symptom Diary (ANSDD): measurement properties of novel patient-reported symptom measures. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 10, 1249–59.
39. Jones, P., Quirk, F. & Baveystock, C. 1991. The St George's respiratory questionnaire. *Respiratory medicine*, 85, 25–31.
40. Jones, P. W., Quirk, F. H., Baveystock, C. M. & Littlejohns, P. 1992. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*, 145, 1321–7.
41. Nelsen, L. M., Vernon, M., Ortega, H., Cockle, S. M., Yancey, S. W., Brusselle, G., Albers, F. C. & Jones, P. W. 2017. Evaluation of the psychometric properties of the St George's Respiratory Questionnaire in patients with severe asthma. *Respiratory medicine*, 128, 42–9.
42. Ferrer, M., Villasante, C., Alonso, J., Sobradillo, V., Gabriel, R., Vilagut, G., Masa, J. F., Viejo, J. L., Jiménez-Ruiz, C. A. & Miravittles, M. 2002. Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire. *European Respiratory Journal*, 19, 405–13.
43. Apfelbacher, C., Hankins, M., Stenner, P., Frew, A. & Smith, H. 2011. Measuring asthma-specific quality of life: structured review. *Allergy*, 66, 439–57.
44. Nelsen, L. M., Kimel, M., Murray, L. T., Ortega, H., Cockle, S. M., Yancey, S. W., Brusselle, G., Albers, F. C. & Jones, P. W. 2017. Qualitative evaluation of the St George's Respiratory Questionnaire in patients with severe asthma. *Respiratory medicine*, 126, 32–8.

45. Weatherall, M., Marsh, S., Shirlcliffe, P., Williams, M., Travers, J. & Beasley, R. 2009. Quality of life measured by the St George's Respiratory Questionnaire and spirometry. *European Respiratory Journal*, 33, 1025–30.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. 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 - Mepolizumab.
47. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2025. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) - vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
48. Jackson, D. J., Wechsler, M. E., Jackson, D. J., Bernstein, D., Korn, S., Pfeffer, P. E., Chen, R., Saito, J., Martinez, G. d. L., Dymek, L., Jacques, L., Bird, N., Schalkwijk, S., Smith, D., Howarth, P. & Pavord, I. D. 2024. Twice-Yearly Depemokimab in Severe Asthma with an Eosinophilic Phenotype. *New England Journal of Medicine*, 391, 2337–49.
49. Gill, B. A., Ijaz, A., Fatima, N., Ahmed, A., Noor, A., Sharif, S., Fatima, I., Saeeda, A., Devi, H. & Saddique, M. N. 2025. Efficacy and safety of Depemokimab in asthma with eosinophilic phenotype: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Immunol*, 27, 2.
50. ClinicalTrials.gov (CT) 2021. Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of GSK3511294 (Depemokimab) in Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype (SWIFT-1) (NCT04719832). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04719832>.
51. European Union Clinical Trials Register (EUCTR) 2021. Clinical Trial Results: A 52-week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Study of the Efficacy and Safety of GSK3511294 Adjunctive Therapy in Adult and Adolescent Participants With Severe Uncontrolled Asthma With an Eosinophilic Phenotype. EudraCT number (2020-003632-25). <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003632-25/results/historical/version/1>.
52. ClinicalTrials.gov (CT) 2021. A Study of GSK3511294 (Depemokimab) in Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype (SWIFT-2) (NCT04718103). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04718103>.
53. European Union Clinical Trials Register (EUCTR) 2021. Clinical Trial Results: A 52-week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel group, Multi-centre Study of the Efficacy and Safety of GSK3511294 Adjunctive Therapy in Adult and Adolescent Participants with Severe Uncontrolled Asthma with an Eosinophilic

Phenotype. EudraCT number (2020-003611-10).
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003611-10/results>.

54. GlaxoSmithKline (GSK) 2026. AMNOG-konforme Zusatzanalysen der Studien SWIFT-1 und SWIFT-2.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle ²⁵] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1 -4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7 -11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5 -6,14	1144

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. 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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	12.01.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Depemokimab[tiab] OR GSK3511294[tiab] OR EXDENSUR[tiab]	18

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	12.01.2026	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Internal filter "Trials"	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Depemokimab:ti,ab,kw OR GSK3511294:ti,ab,kw OR EXDENSUR:ti,ab,kw	52

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	52
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

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 et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel 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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD -6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	12.01.2026
Suchstrategie	Intervention: Depemokimab OR GSK3511294 OR EXDENSUR Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	15

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12.01.2026
Suchstrategie	Depemokimab OR GSK3511294 OR EXDENSUR
Treffer	8

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	12.01.2026

Suchstrategie	Contain any of these terms: Depemokimab, GSK3511294, EXDENSUR
Treffer	6

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 Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
1	Singh, D. et al., 2022. A Phase 1 study of the long-acting anti-IL -5 monoclonal antibody GSK3511294 in patients with asthma	A1

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 Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Eintrag	Bewertung
ct.gov		
1	A Randomised Double-blind (Sponsor Open), Placebo Controlled, Single Ascending Dose, First Time in Human Study in Participants With Mild to Moderate Asthma to Assess Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK3511294 Administered Subcutaneously, 2017	A1
2	A 52-week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Study of the Efficacy and Safety of GSK3511294 Adjunctive Therapy in Adult and Adolescent Participants With Severe Uncontrolled Asthma With an Eosinophilic Phenotype, 2021	eingeschlossen
3	A 52-week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Study of the Efficacy and Safety of GSK3511294 Adjunctive Therapy in Adult and Adolescent Participants With Severe Uncontrolled Asthma With an Eosinophilic Phenotype, 2021	eingeschlossen
4	An Open-label, Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Immunogenicity of Two Dose Levels of GSK3511294 Administered Subcutaneously in Chinese Healthy Participants, 2021	A1
5	A 52-week, Randomised, Double-blind, Double-dummy, Parallel Group, Multi-centre, Non-inferiority Study Assessing Exacerbation Rate, Additional Measures of Asthma Control and Safety in Adult and Adolescent Severe Asthmatic Participants With an Eosinophilic Phenotype Treated With GSK3511294 Compared With Mepolizumab or Benralizumab, 2021	A1

Nr.	Eintrag	Bewertung
6	A Multi-centre, Single Arm, Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety of GSK3511294 (Depemokimab) in Adult and Adolescent Participants With Severe Asthma With an Eosinophilic Phenotype From Studies 206713 or 213744, 2022	A5
7	A Randomised, Double-blind, Parallel Group Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of 100 mg SC Depemokimab in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP) - ANCHOR -1 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis), 2022	A1
8	A Randomised, Double-blind, Parallel Group Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of 100 mg SC Depemokimab in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP) - ANCHOR -2 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis), 2022	A1
9	An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Multicenter, Parallel-Group Study to Compare the Pharmacokinetics of Subcutaneous Depemokimab When Delivered With a Safety Syringe Device or an Autoinjector in Healthy Adult Participants, 2022	A1
10	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Depemokimab in Adults With Hypereosinophilic Syndrome (HES), 2022	A1
11	A 52-week, Randomized, Double-blind, Double-dummy, Parallel-group, Multi-centre, Non-inferiority Study to Investigate the Efficacy and Safety of Depemokimab Compared With Mepolizumab in Adults With Relapsing or Refractory Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) Receiving Standard of Care (SoC) Therapy, 2022	A1
12	A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Depemokimab In Adult Participants With COPD With Type 2 Inflammation, 2025	A1
13	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Depemokimab in Adult Participants With COPD With Type 2 Inflammation, 2025	A1
14	The IMAGINE Study: A Phase 3b Open Label, Single Arm Study to Assess the Effect of Depemokimab on Airway Structure and Function in Asthma With Type 2 Inflammation Characterized by an Eosinophilic Phenotype Utilizing Quantitative High-resolution CT and Bronchoscopic Airway Sampling in a Sub Study, 2025	A5
15	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of Early Depemokimab Initiation as add-on Treatment in COPD Patients With Type 2 Inflammation, 2025	A1

Nr.	Eintrag	Bewertung
EUCTR		
1	A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR -2 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis), 2022	A1
2	A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-centre, non-inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and adolescent severe asthmatic participants with an eosinophilic phenotype treated with GSK3511294 compared with mepolizumab or benralizumab, 2021	A1
3	A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype, 2021	eingeschlossen
4	A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype, 2021	eingeschlossen
5	A randomised, double-blind, parallel group Phase III study to assess the efficacy and safety of 100 mg SC depemokimab in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) – ANCHOR -1 (depemokimAb iN CHrOnic Rhinosinusitis), 2022	A1
6	A multi-centre, single arm, open-label extension study to evaluate the long-term safety of GSK3511294 (Depemokimab) in adult and adolescent participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype from studies 206713 or 213744. 2022	A5
7	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Depemokimab in Adults with Hypereosinophilic Syndrome (HES), 2022	A1
8	A 52-week, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-centre, non-inferiority study to investigate the efficacy and safety of depemokimab compared with mepolizumab in adults with relapsing or refractory Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) receiving standard of care (SoC) therapy, 2022	A1
CTIS		
1	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Depemokimab in Adults with Hypereosinophilic Syndrome (HES), 2023	A1

Nr.	Eintrag	Bewertung
2	A 52-week, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group, multi-centre, non-inferiority study assessing exacerbation rate, additional measures of asthma control and safety in adult and adolescent severe asthmatic participants with an eosinophilic phenotype treated with GSK3511294 (depemokimab) compared with mepolizumab or benralizumab, 2023	A1
3	A 52-week, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-centre, non-inferiority study to investigate the efficacy and safety of depemokimab compared with mepolizumab in adults with relapsing or refractory Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) receiving standard of care (SoC) therapy, 2023	A1
4	A multi-centre, single arm, open-label extension study to evaluate the long-term safety of GSK3511294 (Depemokimab) in adult and adolescent participants with severe asthma with an eosinophilic phenotype from studies 206713 or 213744, 2023	A5
5	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study of the efficacy and safety of depemokimab in adult participants with COPD with Type 2 inflammation, 2024	A1
6	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study of the efficacy and safety of depemokimab in adult participants with COPD with Type 2 inflammation, 2024	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 4-67 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 4-67 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SWIFT-1 (206713)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-1
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Ziele: Bewertung der Wirksamkeit von Depemokimab 100 mg alle 26 Wochen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma mit einem eosinophilen Phänotyp zusätzlich zur bestehenden Asthmatherapie. Sekundäre Ziele: Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Depemokimab 100 mg alle 26 Wochen im Vergleich zu Placebo und ergänzende Wirksamkeitsbewertungen zusätzlich zur bestehenden Asthmatherapie. Weitere Ziele: • Bewertung von Depemokimab 100 mg (subkutan, s.c.) alle 26 Wochen im Vergleich zu Placebo bei der Häufigkeit von Hospitalisierungen und/oder Notaufnahmen sowie zur Messung der Asthmakontrolle, des Nachtschlafs und der Lungenfunktion zusätzlich zur bestehenden Asthmatherapie. • Bewertung von Depemokimab im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur bestehenden Asthmatherapie bezogen auf • dass von Patienten und Ärzten bewertete Ansprechen auf die Therapie; • den globalen Eindruck des Patienten über den Schweregrad des Asthmas und die Veränderung gegenüber Baseline. • Untersuchung der pharmakodynamischen Effekte von Depemokimab • Untersuchung der Pharmakokinetik von Depemokimab Sicherheit: Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Depemokimab 100 mg (s.c.) alle 26 Wochen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma mit einem eosinophilen Phänotyp zusätzlich zur bestehenden Asthmatherapie. Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Health Care Resource Utilization, HCRU) : Bewertung von Depemokimab 100 mg (s.c.) alle 26 Wochen im Vergleich zu Placebo in der HCRU zusätzlich zur bestehenden Asthmatherapie
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Diese Studie verwendete ein multizentrisches, randomisiertes, placebokontrolliertes, doppelblindes, Parallelgruppenstudien, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Depemokimab bei Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit einem eosinophilen Phänotyp trotz SoC mit einer mittleren bis hohen Dosis ICS plus mindestens einem zusätzlichen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie zu bewerten. Alle Patienten erhielten die Studienintervention als zusätzliche Erhaltungstherapie, wobei sie während der gesamten Studie weiterhin ihre bestehende Asthmatherapie beibehielten. Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Depemokimab als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Patienten mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-1
		schwerem, unkontrolliertem Asthma mit einem eosinophilen Phänotyp zu bewerten. Für die Studie wurden 4 Phasen geplant: Pre-Screening (0-2 Wochen), Screening- und Run-in-Phase (1 -6 Wochen), Studieninterventionsphase (52 Wochen) und eine Follow-up-Phase (4 Wochen). Pre-Screening (Visite 0) (0 -2 Wochen): Im Rahmen des informierten Einwilligungsprozesses wurden Details zur Studie und zu den Verfahren erklärt. Die Pre-Screening-Visite (Visite 0) konnte am selben Tag wie die Screening-Visite (Visite 1) stattfinden, musste jedoch vor Visite 1 abgeschlossen sein. Screening (Visite 1) und Run-in (1 -6 Wochen): Patienten, die alle Eignungskriterien beim Screening (Visite 1) erfüllten, traten für mindestens 1 Woche und maximal 6 Wochen in die Run-in Phase ein. Die Run-in-Phase diente dazu, die Einhaltung der studienbezogenen Verfahren durch Patienten und die fortdauernde Eignung der Patienten für die Studie zu bewerten, sowie Baseline-eDiary-Daten zu sammeln. Patienten, die während der Run-in-Phase eine Asthma-Exazerbation erlebten, sollten eine Behandlung für ihre Exazerbation erhalten und in der Run-in-Phase bleiben, bis der Prüfer der Meinung war, dass diese Patienten wieder ihren Baseline-Asthmazustand für mindestens eine Woche erreicht hatten. Patienten, die am Ende der Run-in-Phase nicht mehr für die Studie geeignet waren, wurden vorerst ausgeschlossen, konnten jedoch nach Rücksprache mit dem Medical Monitor erneut gescreent werden. Studienintervention (Visite 2 - Visite 17) (52 Wochen): Patienten, die die Randomisierungskriterien erfüllten, traten in die 52-wöchige Behandlungsphase ein und wurden randomisiert, um entweder Depemokimab (100 mg) oder ein entsprechendes Placebo im Verhältnis 2:1 zu erhalten. Während der Behandlungsphase wurden insgesamt 2 Dosen des Studienmedikaments subkutan über vorgefüllte Sicherheitsspritzen (Pre-filled safety syringe, PFS) verabreicht: in Woche 0 (Visite 2) und Woche 26 (Visite 10). Studienvisiten fanden in Woche 0, Woche 2, Woche 4 und alle 4 Wochen danach statt, mit einem zusätzlichen Studienbesuch in Woche 26 zur Verabreichung der zweiten Dosis der Studienintervention. Die Studieninterventionsphase endete mit der Exit-Visite in Woche 52 (Visite 17). Nur Patienten, die sich entschieden, nicht an der Open Label Extension (OLE)-Studie teilzunehmen, führen mit der folgenden Phase fort: Follow-up (4 Wochen): Patienten führten 4 Wochen nach der Exit-Visite eine Follow-up Visite/ einen Anruf durch; diese Visite/ dieser Anruf umfasste die Erhebung von UE/SUE und des Ergebnisses des Urin-Schwangerschaftstests. Am Ende der Follow-up-Visite/ des Anrufs wurde den Patienten, falls erforderlich, eine geeignete alternative Asthmatherapie nach Ermessen des Arztes verschrieben.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-	Es gab 2 Amendments am ursprünglichen Protokoll für Studie 206713 (datiert auf den 17. August 2021 und den 08. April 2022). Es gab zwei länderspezifische Amendments, die nur in Deutschland angewendet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-1
	/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	wurden (Amendment DEU -1, datiert auf den 9. August 2021 und Amendment 01/DEU -1, datiert auf den 19. September 2021). Amendment DEU -1 Dies war ein länderspezifisches Amendment für Deutschland, zur Entfernung der jugendliche Population auf Anfrage des Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Amendment 01 Amendment 01 war ein globales Amendment, um Modifikationen basierend auf regulatorischen Vorschlägen einzuschließen. Zusätzliche Änderungen wurden integriert, die mit Programmrevisionen und/oder Aktualisierungen übereinstimmten. Wichtige Änderungen umfassten: • Aktualisierung des Protokolls mit dem genehmigten generischen Namen von Depemokimab, • Aufnahme eines Elektrokardiogramms (EKG) in Woche 2 und Woche 28, • überarbeitete Formulierungen für die QT-Strecke, korrigiert (Herzrhythmus) nach Fridericia-Formel (QTcF)-Randomisierungskriterien zur Klarstellung, und • Randomisierungs-Einschlusskriterien für Atemwegsreversibilität oder Atemwegshyperreaktivität, die in den 24 Monaten vor Visite 2 dokumentiert wurden, anstelle der vorherigen 12 Monate. Amendment 01/DEU -1 Dies war ein länderspezifisches Amendment, welches nur in Deutschland angewendet wurde, bei dem Änderungen im Zusammenhang mit dem globalen Protokoll-Amendment 01 in das spezifische deutsche Amendment aufgenommen wurden, welches vor dem globalen Protokoll-Amendment 01 veröffentlicht wurde. Amendment 02 Amendment 2 war ein globales Amendment, es beinhaltete: • Details über kontrollierten frühen Zugang zu unverblindeten Pharmakokinetik (PK)- und PK/Pharmakodynamik-Daten, Futility-Analyse und die Verwendung von verblindeten Zwischendaten zur Durchführung einer psychometrischen Analyse des Asthma Daily Symptom Diary (ADSD) und Asthma Nightly Symptom Diary (ANSDD). Zusätzliche Änderungen umfassten: • wiederholte Spirometrie-Bewertungen und/oder zusätzliche Labortests, wenn die Randomisierungskriterien während des Screenings nicht erfüllt wurden, • eine Änderung des Verhältnisses von mittlerer/hoher ICS-Dosis, • die Erlaubnis von autorisierten COVID -19-Behandlungen, • ein Update der Global Initiative for Asthma (GINA) ICS-Dosierungen und • Klarstellungen zur QT-Verlängerung. Eine Anmerkung wurde hinzugefügt: • für den Ausschluss von Jugendlichen in Deutschland, Vereinigtes Königreich (UK) und Russland, und zusätzlicher Text wurde hinzugefügt, der sich auf ein spezielles Verfahren für die Urinanalyse an Standorten in China bezieht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-1
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien: - Alter: Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der informierten Einwilligung. In Ländern, in denen lokale Vorschriften oder der Zulassungsstatus des Studienmedikaments nur die Rekrutierung von Erwachsenen erlaubt haben, mussten die rekrutierten Patienten ≥ 18 Jahre alt sein. Im UK, in Russland und in Deutschland durften nur erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) in die klinische Studie aufgenommen werden. - Asthma: Patienten mussten eine dokumentierte ärztliche Asthmad Diagnose seit ≥ 2 Jahren haben, die den Leitlinien des National Heart, Lung, and Blood Institute [NHLBI] oder den GINA-Report entspricht und: - Eosinophilen Phänotyp: Asthma mit einem eosinophilen Phänotyp gemäß den Randomisierungskriterien 1 und 2 haben, oder mit hoher Wahrscheinlichkeit haben und - Exazerbationsgeschichte: ≥ 2 zuvor bestätigte Exazerbationen, die eine Behandlung mit SCS (i.m., i.v. oder oral) in den 12 Monaten vor Visite 1 erforderten haben, trotz der Verwendung von mittleren bis hohen Dosen von ICS. Für Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit Kortikosteroiden erhielten, musste die Kortikosteroid Behandlung für die Exazerbationen eine Verdopplung der Dosis oder mehr gewesen sein. - Atemwegsobstruktion: Persistierende Atemwegsobstruktion, angezeigt durch: Für Patienten ≥ 18 Jahre zu Visite 1, ein prä-Bronchodilatator $FEV_1 < 80$ % des vorhergesagten Wertes (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III), erhoben bei Visite 1 Für Patienten im Alter von 12 -17 Jahren zu Visite 1: - Ein prä-Bronchodilatator $FEV_1 < 90$ % des vorhergesagten Wertes (NHANES III), erhoben bei Visite 1 oder FEV_1: Forced Vital Capacity (FVC) Verhältnis $< 0,8$, erhoben bei Visite 1. - Inhalative Kortikosteroide: Eine gut dokumentierte Notwendigkeit für eine regelmäßige Behandlung mit mittlerer bis hoher Dosis ICS (in den 12 Monaten vor Visite 1 mit oder ohne Erhaltungstherapie mit OCS). Die Erhaltung-ICS-Dosis musste ≥ 440 μg Fluticasonpropionat Dosieraerosol (FP HFA) täglich betragen oder klinisch vergleichbar sein. Patienten, die mit mittlerer Dosis ICS behandelt wurden, mussten ebenfalls mit langwirksamen Beta 2 Sympathomimetika (LABA) behandelt werden, um für die Aufnahme qualifiziert zu sein. - Zusätzliche Controller-Medikation: Aktuelle Behandlung mit mindestens einem zusätzlichen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie, neben ICS, seit mindestens 3 Monaten (z. B. LABA, langwirksame Anticholinergika [LAMA], Leukotrienrezeptorantagonist [LTRA] oder Theophyllin). - Geschlecht: Männliche oder geeignete weibliche Patienten: - Eine weibliche Patientin war berechtigt teilzunehmen, wenn sie nicht schwanger oder stillend war und eine der folgenden Bedingungen zutraf: - nicht gebärfähige Frau (woman of non-childbearing potential; WONCBP) oder - gebärfähige Frau (woman of childbearing potential;

		WOCBP), die eine hochwirksame Verhütungsmethode mit einer Versagensrate von $< 1\%$, seit mindestens 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienintervention bis mindestens 30 Wochen nach der letzten verabreichten Dosis der Studienintervention verwendete. - Eine WOCBP musste bei der Screening-Visite 1 einen negativen hochsensitiven Serum-Schwangerschaftstest und einen negativen hochsensitiven Urin-Schwangerschaftstest innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Dosis der Studienintervention haben. - Die Verwendung von Verhütungsmitteln durch Frauen sollte mit den lokalen Vorschriften bezüglich der Verhütungsmethoden für Patienten an klinischen Studien übereinstimmen. - Der Prüfer sollte das Potenzial für das Versagen der Verhütungsmethode bewerten (z. B. Nichteinhaltung, kürzlich begonnen in Bezug auf die erste Dosis der Studienintervention). - Der Prüfer war verantwortlich für die Überprüfung der medizinischen Vorgeschichte, der Menstruationsgeschichte und der aktuellen sexuellen Aktivität, um das Risiko für die Aufnahme einer Frau mit einer frühzeitig unentdeckten Schwangerschaft zu verringern. Anmerkung: Wenn sich die Gebärfähigkeit nach Beginn der Studie änderte (z. B. eine prämenarcheale weibliche Patientin, die die Menarche erlebt) oder das Risiko einer Schwangerschaft sich änderte (z. B. eine weibliche Patientin, die nicht heterosexuell aktiv ist, aktiv wird), musste die Patientin dies mit dem Prüfer besprechen, der entscheiden sollte, ob eine weibliche Patientin mit einer hochwirksamen Verhütungsmethode beginnen musste. Wenn die Gebärfähigkeit fraglich war, sollte eine zusätzliche Bewertung in Betracht gezogen werden. 7. Einwilligungserklärung: Fähig, eine unterschriebene Einwilligungserklärung zu geben, die die Einhaltung der Anforderungen und Einschränkungen umfasste, die im Formular zur Einwilligungserklärung (Informed Consent Form; ICF) und in diesem Protokoll aufgeführt sind. - Französische Patienten: In Frankreich war ein Patient nur dann berechtigt, an dieser Studie teilzunehmen, wenn er entweder Mitglied oder Begünstigter einer Kategorie der Sozialversicherung war. Randomisierungs-Einschlusskriterien - Blut-Eosinophilenzahl: - Eine erhöhte periphere Blut-Eosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/μL, die in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 nachgewiesen wurde und mit Asthma in Zusammenhang steht oder - Eine erhöhte periphere Blut-Eosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/μL bei der Screening-Visite 1, die mit Asthma in Zusammenhang steht. - Asthma: Nachweis von Atemwegsreversibilität oder -reaktivität, dokumentiert durch: - Atemwegsreversibilität ($\text{FEV}_1 \geq 12\%$ und 200 ml), nachgewiesen bei Visite 1 oder Visite 2 unter Verwendung des Maximum post-Bronchodilatator-Verfahrens oder - Atemwegsreversibilität ($\text{FEV}_1 \geq 12\%$ und 200 ml), dokumentiert in den 24 Monaten vor Visite 2 (Randomisierungsvisite) oder - Atemwegshyperreaktivität (Methacholin: PC_{20} von < 8 mg/mL, Histamin: PD_{20} von $< 7,8$ μmol, Mannitol: Abnahme des FEV_1)
--	--	--

		gemäß den gekennzeichneten Produktanweisungen) dokumentiert in den 24 Monaten vor Visite 2 (Randomisierungsvisite). 3. eDiary-Compliance: Einhaltung des Ausfüllens des eDiary, definiert als das Beantworten aller Fragen an 4 oder mehr Tagen der 7 Tage unmittelbar vor Visite 2. Ausschlusskriterien: Medizinische Zustände: 1. Begleitende Atemwegserkrankung: Vorhandensein einer bekannten, vorbestehenden, klinisch wichtigen Lungenerkrankung, die nicht Asthma ist. Dazu gehören (aber nicht beschränkt auf) aktuelle Infektionen, Bronchiektasen, Lungenfibrose, bronchopulmonale Aspergillose oder Diagnosen von Emphysem oder chronischer Bronchitis (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, die nicht Asthma ist) oder eine Vorgeschichte von Lungenkrebs. 2. Eosinophile Erkrankungen: Patienten mit anderen Erkrankungen, die zu erhöhten Eosinophilen führen könnten, wie hyper-eosinophile Syndrome, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher bekannt als Churg-Strauss-Syndrom) oder Eosinophile Ösophagitis. 3. Parasitäre Infektion: Patienten mit einer bekannten, vorbestehenden parasitären Infestation innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1. 4. Immundefizienz: Eine bekannte Immundefizienz (z. B. menschliches Immundefizienzvirus – HIV), die nicht auf die Verwendung von Kortikosteroiden zur Therapie von Asthma zurückzuführen ist. 5. Malignität: Eine aktuelle bösartige Erkrankung oder eine vorhergegangene Krebserkrankung in Remission, innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening (Patienten, die ein lokalisiertes Karzinom der Haut hatten, das zur Heilung chirurgisch entfernt wurde, werden nicht ausgeschlossen). 6. Lebererkrankung: Zirrhose oder aktuelle instabile Leber- oder Gallenerkrankung nach Beurteilung des Prüfers, definiert durch das Vorhandensein einer Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, ösophagealen oder gastrischen Varizen, persistierendem Ikterus. Anmerkung: Stabile nicht-zirrhatische chronische Lebererkrankungen (einschließlich Gilbert-Syndrom, asymptomatische Gallensteine und chronischer stabiler Hepatitis B oder C) sind akzeptabel, wenn Patienten ansonsten die Einschlusskriterien erfüllen. 7. Andere begleitende medizinische Zustände: Patienten, die bekannte, vorbestehende, klinisch signifikante kardiale, endokrine, autoimmune, metabolische, neurologische, renale, gastrointestinalen, hepatische, hämatologische oder andere systemische Anomalien haben, die mit Standardbehandlungen nicht kontrolliert werden können. 8. Vaskulitis: Patienten mit aktueller Diagnose einer Vaskulitis. Patienten mit hohem klinischen Verdacht auf Vaskulitis beim Screening werden untersucht, und eine aktuelle Vaskulitis muss vor der Einschreibung ausgeschlossen werden. 9. COVID -19: Patienten, die nach der medizinischen Beurteilung des Prüfers wahrscheinlich eine aktive COVID -19-Infektion haben, sollen ausgeschlossen werden. Patienten mit bekannten COVID -19-positiven Kontakten innerhalb der letzten 14 Tage sollen für mindestens 14 Tage nach der Exposition ausgeschlossen werden, während der die Patienten symptomfrei bleiben sollten.
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-1
		Vorherige/Begleitende Therapie: 10. Monoklonale Antikörper (mAbs), die IL -5/5R anvisieren: Patienten, die innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 Mepolizumab (Nucala), Reslizumab (Cinqair/Cinquaero) oder Benralizumab (Fasenra) erhalten haben oder die eine dokumentierte vorherige Therapie mit anti-IL -5/5R hatten, die nicht erfolgreich war. 11. Andere mAbs zur Behandlung von Asthma: Patienten, die Omalizumab (Xolair) oder Dupilumab (Dupixent) innerhalb von 130 Tagen vor Visite 1 erhalten haben. 12. Andere mAbs, die nicht zur Behandlung von Asthma verwendet werden: Patienten, die innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Visite 1 irgendeinen mAb erhalten haben. Autorisierte Behandlungen für COVID -19 sind erlaubt. 13. Medikamente in der Entwicklung: Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage oder fünf terminalen Halbwertszeiten mit einem in der Entwicklung befindlichen Medikament vor Visite 1 behandelt wurden, je nachdem, was länger ist (dies umfasst auch noch in der Entwicklung befindliche Formulierungen von bereits auf dem Markt befindlichen Produkten). Vorherige/Begleitende Klinische Studienerfahrung: 14. Frühere Teilnahme: Patienten, die zuvor an einer Studie mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab teilgenommen und innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 die Studienintervention (einschließlich Placebo) erhalten haben. Diagnostische Beurteilungen: 15. EKG-Bewertung: QTcF $\geq$ 450 msec oder QTcF $\geq$ 480 msec für Patienten mit Schenkelblock, festgestellt im 12-Kanal-EKG, bei der zentralen Kontrolle des Screenings zu Visite 1. Andere Ausschlüsse: 16. Raucheranamnese: Aktuelle Raucher oder ehemalige Raucher mit einer Raucheranamnese von $\geq$ 10 Packungsjahren (Anzahl der Packungsjahre = [Anzahl der Zigaretten pro Tag / 20] x Anzahl der gerauchten Jahre). Ein ehemaliger Raucher wird definiert als ein Patient, der mindestens 6 Monate vor Visite 1 mit dem Rauchen aufgehört hat. 17. Alkohol-/Substanzmissbrauch: Eine Vorgeschichte (oder vermutete Vorgeschichte) von Alkoholmissbrauch oder Substanzmissbrauch innerhalb von 2 Jahren vor Visite 1. 18. Überempfindlichkeit: Patienten mit Allergie/ Unverträglichkeit gegenüber Hilfsstoffen von Depemokimab, oder irgendeinem mAb oder Biologikum. 19. Schwangerschaft: Patienten, die schwanger sind oder stillen. Patienten sollten nicht eingeschrieben werden, wenn sie planen, während der Studienteilnahme schwanger zu werden. 20. Adhärenz: Patienten, die nachweislich nicht adhären zu ihrer Controller-Medikation sind und/oder nicht in der Lage sind ärztliche Empfehlungen zu befolgen. Randomisierungs-Ausschlusskriterien 1. Laboranomalie: Nachweis einer klinisch signifikanten Anomalie im hämatologischen, biochemischen oder Urin-Screening bei Visite 1, gemäß Beurteilung des Prüfers. 2. Leberparameter: Patienten, die die folgenden Kriterien basierend auf den Ergebnissen aus der Probe, die bei der Screening-Visite 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-1
		entnommen wurde, erfüllen: - Alaninaminotransferase (ALT) > 2 x über der oberen Grenze des Normalwerts (upper limit of normal; ULN); - Gesamtbilirubin > 1,5 x ULN (isoliertes Bilirubin > 1,5 x ULN ist akzeptabel, wenn nach Fraktionierung des Bilirubin, dass direkte Bilirubin < 35 % ist) - Eine Zirrhose oder aktuelle instabile Leber- oder Gallenerkrankung gemäß der Beurteilung des Prüfers, definiert durch das Vorhandensein von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, ösophagealen oder gastrischen Varizen oder persistierendem Ikterus. Anmerkung: Stabile, nicht-zirrhotische chronische Lebererkrankungen (einschließlich Gilbert-Syndrom, asymptomatische Gallensteine und chronische stabile Hepatitis B oder C) sind akzeptabel, wenn Patienten ansonsten die Einschlusskriterien erfüllen. - EKG: QTcF $\geq$ 450 msec oder QTcF $\geq$ 480 msec für Patienten mit Schenkelblock im 12-Kanal-EKG, welche bei der Randomisierungsvisite 2 bestimmt wurde, sind ausgeschlossen. Patienten werden ausgeschlossen, wenn ein abnormaler EKG-Befund aus der zentralen Kontrolle des 12-Kanal-EKGs, das bei der Screening-Visite 1 durchgeführt wurde, als klinisch signifikant angesehen wird und dies nach Einschätzung des Prüfers die Teilnahme des Patienten während der Studie beeinträchtigen würde. - Instabiles Asthma: Patienten mit einer klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation in den 7 Tagen vor der Randomisierung sollten ihre Randomisierungsvisite verschieben, bis der Prüfer das Asthma des Patienten wieder als stabil betrachtet. Erhaltungs-Asthmatherapie: Jegliche Änderungen in der Dosierung des Baseline-ICS und/oder der zusätzlichen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie (außer zur Behandlung einer Exazerbation) während der Run-in-Phase.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von GlaxoSmithKline Research & Development Limited gesponsert und wurde an 144 Studienzentren in 12 Ländern durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	Die Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer stabilen Asthmatherapie eine der folgenden Studieninterventionen: - Depemokimab 100 mg s.c. - Placebo s.c. Sowohl Depemokimab als auch das Placebo wurden alle 26 Wochen einmal verabreicht (Woche 0 und Woche 26).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	Primärer Endpunkt: Jährliche Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen^a über 52 Wochen Sekundäre Endpunkte: - Veränderung gegenüber Baseline im Gesamtscore des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in Woche 52 - Veränderung gegenüber Baseline im Asthma Control Questionnaire -5 (ACQ -5) Score in Woche 52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-1
	(zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Veränderung gegenüber Baseline im prä-Bronchodilatator-Volumen der forcierten Expiration in 1 Sekunde (FEV₁) in Woche 52 • Jährliche Rate von Asthma-Exazerbationen, die eine Hospitalisierung und/oder eine Visite in der Notaufnahme erfordern über 52 Wochen Weitere Endpunkte: • Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation • Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation, die eine Hospitalisierung und/oder eine Visite in der Notaufnahme erfordert • Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ Gesamtscore zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums • Veränderung gegenüber Baseline im ACQ -5 Score zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums • SGRQ-Gesamtscore-Responder-Status in Woche 52 (definiert als das Erreichen einer Reduktion von ≥ 4 Punkten von Baseline) • ACQ -5 Score-Responder-Status bei Woche 52 (definiert als das Erreichen einer Reduktion von $\geq 0,5$ Punkten von Baseline) • Veränderung gegenüber Baseline im Patient-Reported Outcomes Measurement Information Systems (PROMIS) Fatigue Items Score zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums • Veränderung gegenüber Baseline im wöchentlichen Mittelwert des ADSD und des ANSD zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums • Veränderung gegenüber Baseline im 2-wöchentlichen Mittelwert der Anzahl von nächtlichem Erwachen aufgrund von Asthmasymptomen, die den Einsatz von Notfallmedikamenten erfordern • Veränderung gegenüber Baseline im morgendlichen Peak Expiratory Flow (PEF) • Veränderung gegenüber Baseline in den täglichen Asthmasymptom-Scores • Veränderung gegenüber Baseline im 2-wöchentlichen Mittelwert der Situationen pro Tag, die eine Verwendung von Notfallmedikamenten erfordern • Durchschnittliche Anzahl der Tage mit der Verwendung von OCS über 52 Wochen • Veränderung gegenüber Baseline im prä-bronchodilatatorischen FEV₁ und post-bronchodilatatorischen FEV₁ zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums • Veränderung gegenüber Baseline im Sino-nasal Outcomes Test -22 (SNOT -22) Score • Patientenbewertete Reaktion auf die Therapie • Klinikerbewertete Reaktion auf die Therapie • Patient Global Impression of Severity (PGI-S) von Asthma zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-1
		• Patient Global Impression of Change (PGI-C) gegenüber Baseline der Asthmaschwere zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums • Verhältnis zur Baseline der absoluten Bluteosinophilenzahl zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums • Depemokimab-Plasmakonzentration zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums Sicherheitsendpunkte: • Inzidenz von UE und SUEs • Laborparameter, einschließlich hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter • Vitalzeichen, einschließlich Blutdruck, Körpertemperatur und Pulsfrequenz • EKG-Bewertungen • Inzidenz der Immunogenität gemessen durch das Vorhandensein von Anti-Drug Antibodies (ADA)/ Neutralizing Antibodies (NAb) HCRU wegen Asthma, einschließlich Hospitalisierungen, Notaufnahmen und Besuchen in Arztpraxen/Kliniken
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn umfassten mehrere Anpassungen, die auf regulatorisches Feedback und zusätzliche Validierungsarbeiten zurückzuführen sind. Eine wesentliche Änderung war die Aufnahme der ADSD/ANSD-Veränderung von Baseline bis Woche 52 als sekundäre Endpunkte, und in die Hierarchie der Endpunkte. Diese Maßnahmen wurden hinzugefügt, um zusätzliche Informationen über den Behandlungsvorteil bereitzustellen und wurden in das Label für die Entscheidungsfindung zur Behandlung aufgenommen. Darüber hinaus wurden Änderungen in den geplanten Analysen vor der Entblindung oder dem Datenbankschluss vorgenommen, um die Validität der ADSD/ANSD Patient-Reported Outcome (PRO)-Maßnahmen zu gewährleisten. Diese Änderungen wurden durch Änderungen im statistischen Analyseplan (SAP) implementiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Studie wurden 540 Teilnehmer mit Asthma und eosinophilem Phänotyp eingeplant, um 375 Teilnehmer im Verhältnis 2:1 (250 Depemokimab, 125 Placebo) zu randomisieren. Die angenommene jährliche Exazerbationsrate in der Placebo+ SoC-Gruppe beträgt 1,18. Aufgrund einer erwarteten Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate um 50 % durch Depemokimab + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC wurde berechnet, dass eine Stichprobengröße von 375 Teilnehmern eine statistische Power von 99 % für den primären Endpunkt bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % bietet. Die Annahmen für die Placebo-Rate und den Behandlungseffekt basieren auf medianen Werten aus einem Erhebungsverfahren unter Verwendung historischer Daten aus Phase-III-Studien zu Anti-IL -5/5R (etwa 50 % Reduktion der Exazerbationen) und Expertenmeinungen. Zudem wurde ein Dispersionsparameter von 0,8 und ein Verlust von 14 % der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-1
		Patientenjahre-Daten, aufgrund von Studienabbrüchen, angenommen, basierend auf Beobachtungen aus den Mepolizumab Studien.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde eine unverblindete Zwischenanalyse zur Zweckmäßigkeit (interim analysis for futility) durchgeführt. Darüber hinaus wurde eine verblindete Analyse zur Validierung der ADSD/ANSD- und PROMIS-„Fatigue“-Items durchgeführt. Eine regelmäßige Überprüfung der Sicherheitsdaten durch einen unabhängigen Datenüberwachungsausschuss (IDMC) wurde ebenfalls durchgeführt. Eine unverblindete Zwischenanalyse zur Zweckmäßigkeit wurde von einem unabhängigen Statistical Data Analysis Centre (SDAC) in Zusammenarbeit mit einem IDMC durchgeführt, um die Integrität der Studie zu wahren. Die Zweckmäßigkeits-Analyse bewertete die Wirksamkeit basierend auf dem primären Endpunkt der jährlichen Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen unter Verwendung von Zwischendaten aus dieser Phase-III-Studie. Die Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch umfassten die prädiktive Wahrscheinlichkeit, die Endkriterien der Studie zu erfüllen. Wenn die prädiktive Wahrscheinlichkeit des Erfolgs kleiner oder gleich 0,25 gewesen wäre, wäre die Studien aus Gründen der Zweckmäßigkeit gestoppt werden. Das IDMC überprüfte regelmäßig unverblindete Sicherheitsdaten aus den Studien, um potenzielle Sicherheitssignale zu identifizieren. Kriterien für dauerhaften Therapieabbruch: Patienten konnten die Studie jederzeit freiwillig abbrechen. Die Behandlung wurde außerdem gestoppt, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: • Leberparameter: Erfüllte eines der im Protokoll definierten Abbruchkriterien für die Leberparameter • EKG: Erfüllte eines der im Protokoll definierten QTc-Abbruchkriterien • Schwangerschaft: Positiver Schwangerschaftstest • Schwere allergische Reaktion/Anaphylaxie: Patienten mit schwerer allergischer Reaktion/Anaphylaxie ohne klare alternative Ursache • Vaskulitis: Patienten mit bestätigter Vaskulitis oder vermuteter Vaskulitis ohne alternative Erklärung. Studienbehandlung entblindet: Entblindung der Studienbehandlung, die einem Patienten zugewiesen wurde.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde mit der von GSK-validierten Randomisierungssoftware RandAll NG generiert.
8b	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierungsverhältnis: 2:1 (Depemokimab : Placebo) Stratifizierungsfaktoren:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-1
		Separate Randomisierungspläne wurden für jedes Land erstellt, das an der Studie beteiligt war. Die Randomisierung wurde entsprechend der Baseline-ICS-Dosis der Patienten stratifiziert, mit dem Ziel, bis zu etwa 50 % der Patienten mit einer mittleren ICS-Dosis zu rekrutieren.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die zufällige Zuteilung der zugelassenen Patienten erfolgte zentral mithilfe einer Interactive-Response-Technologie (IRT). Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem einzelnen Patienten zugeordnet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral von GSK durchgeführt. Eine Randomisierungsliste wurde mithilfe der Randomisierungssoftware RandAll NG erstellt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patienten waren verblindet. b) Das medizinische Personal war verblindet. c) Die klinischen Prüfer waren verblindet. Depemokimab und Placebo wurden als PFS verabreicht, die in ihrem Aussehen identisch waren, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus wurden hämatologische Daten der Patienten nach der Randomisierung, einschließlich der Bluteosinophilenzahl, nicht an die Prüfstellen oder das zentrale Studienteam gemeldet, um die Verblindung zu wahren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Ähnlichkeit der Interventionen in der Studie wurde durch die Verwendung von PFS für sowohl Depemokimab als auch Placebo gewährleistet, die in ihrem Aussehen identisch waren und auf die gleiche Weise verabreicht wurden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistischen Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien in der Studie umfassten ein festes sequenzielles hierarchisches Testverfahren, um den Typ-I-Fehler bei der Multiplikation zu kontrollieren, der sich aus den primären und mehreren sekundären

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-1
		Endpunkten ergibt. Dieses Verfahren wurde mit einem Stepdown-Closed-Testing-Verfahren durchgeführt, bei dem die Inferenz für einen Endpunkt in der vordefinierten Hierarchie davon abhing, dass für die vorherigen Endpunkte in der Hierarchie statistische Signifikanz erreicht wurde. Für den primären Endpunkt, die jährliche Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen über 52 Wochen, wurde ein verallgemeinertes lineares Modell verwendet, das eine negative Binomialverteilung annimmt. Die Kovariaten umfassen die Behandlungsgruppe, die Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4 +), die Baseline-ICS-Dosis (mittel oder hoch), die geographische Region und den Baseline- %-vorhergesagten FEV₁. Für die sekundären Endpunkte wird ein Mixed Models Repeated Measures (MMRM) Modell verwendet. Die Kovariaten umfassen die Behandlungsgruppe, die Baseline-ICS-Dosis (mittel oder hoch), die Exazerbationsanamnese (2, 3, 4 +), die geographische Region, Baseline-SGRQ-Gesamtzahl / ACQ -5-Gesamtzahl, Baseline-prä-Bronchodilatator- % vorhergesagtes FEV₁, die Visite und die Interaktion zwischen Baseline und Visite sowie zwischen Behandlungsgruppe und Visite. Die Analyse umfasst Daten, die zu verschiedenen Zeitpunkten während des 52-Wochen-Zeitraums gesammelt wurden, und verwendet eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix. Fehlende Daten werden als "Missing at Random" (MAR) behandelt. Um die Robustheit der Behandlungseffekte zu bewerten, werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Eine Tipping-Point-Analyse wird verwendet, um die Auswirkungen fehlender Daten zu untersuchen, indem unterschiedliche Annahmen über die Exazerbationsrate bei Patienten, die sich aus der Studie zurückgezogen haben, verwendet werden.
12b	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Hauptanalyse der Wirksamkeit, Sicherheit und PK sowie einige explorative Analysen wurden in der chinesischen Subpopulation wiederholt. Eine Subgruppenanalyse wurde basierend auf der Baseline-ICS-Dosis (mittel, hoch) durchgeführt, wobei für jede Subgruppe ein separates Modell angepasst wurde. Die Subpopulationen wurden mit demselben Modell wie die Gesamtpopulation analysiert, wobei Anpassungen vorgenommen wurden, um die Konvergenz des Modells sicherzustellen und stabile Schätzungen zu erhalten. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Behandlungseffekte zu bewerten. Eine Tipping-Point-Analyse wurde verwendet, um die Auswirkungen fehlender Daten zu untersuchen, indem unterschiedliche Annahmen über die Exazerbationsrate bei Patienten, die sich aus der Studie zurückgezogen haben, verwendet wurden. Eine weitere Sensitivitätsanalyse (MNAR-Basierend auf Off-Treatment-Daten) wurde durchgeführt, bei der fehlende Daten für den Zeitraum zwischen dem Studienabbruch und der Woche 52 basierend auf den Off-Treatment-Daten der Patienten, die nach Abbruch der randomisierten Intervention in der Studie verblieben, imputiert wurden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	Siehe unten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-1
	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	Randomisierte Patientenpopulation: N = 395 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N = 393 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N = 382 Depemokimab + SoC a) n = 259 b) n = 257 c) n = 250 Placebo + SoC a) n = 136 b) n = 136 c) n = 132
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt wurden 395 Patienten randomisiert, von denen 382 Patienten in die Full Analysis Set (FAS)-Population aufgenommen wurden. Von den 13 Patienten, die aus dem FAS ausgeschlossen wurden, wurden 11 Patienten aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität und Good Clinical Practice (GCP)-Verstößen ausgeschlossen, und 2 Patienten wurden irrtümlich randomisiert, erhielten aber keine Studienintervention und wurden daher nicht in die FAS-Population aufgenommen. Anzahl der Patienten in der FAS-Population, die die Studie vorzeitig beendet haben: Depemokimab + SoC-Gruppe n = 13 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: • Fehlende Wirksamkeit: n = 4 • Lost to follow-up: n = 2 • Entscheidung Arzt: n = 1 • Schwangerschaft: n = 1 • Entscheidung Patient: n = 5 Placebo + SoC-Gruppe n = 10 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: • Fehlende Wirksamkeit: n = 2 • Unerwünschte Ereignisse: n = 2 • Schwangerschaft: n = 1 Entscheidung Patient: n = 5
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 17. März 2021 Abschluss der Studie: 21. November 2023

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-1
		Die Dauer der Behandlungsphase betrug 52 Wochen. Für Patienten, die nicht an der Open Label- Erweiterungsstudie teilgenommen haben, wurde 4 Wochen nach der Exit-Visite in Woche 52 (Visit 7) eine Follow-up-Visite durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und analysiert.
a: nach CONSORT 2010.		
a: Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen werden definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, die den Einsatz von SCS (i.m., i.v. oder oral) und/oder eine Hospitalisierung und/oder einen Visite in der Notaufnahme erfordert. Für alle Patienten sind i.v.- oder orale Steroide (z. B. Prednison) für mindestens 3 Tage oder eine einzelne i.m.-Kortikosteroid-Dosis erforderlich. Für Patienten, die eine Erhaltungsbehandlung mit SCS erhalten, ist eine mindestens doppelte Erhaltungsdosis für mindestens 3 Tage erforderlich.		

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

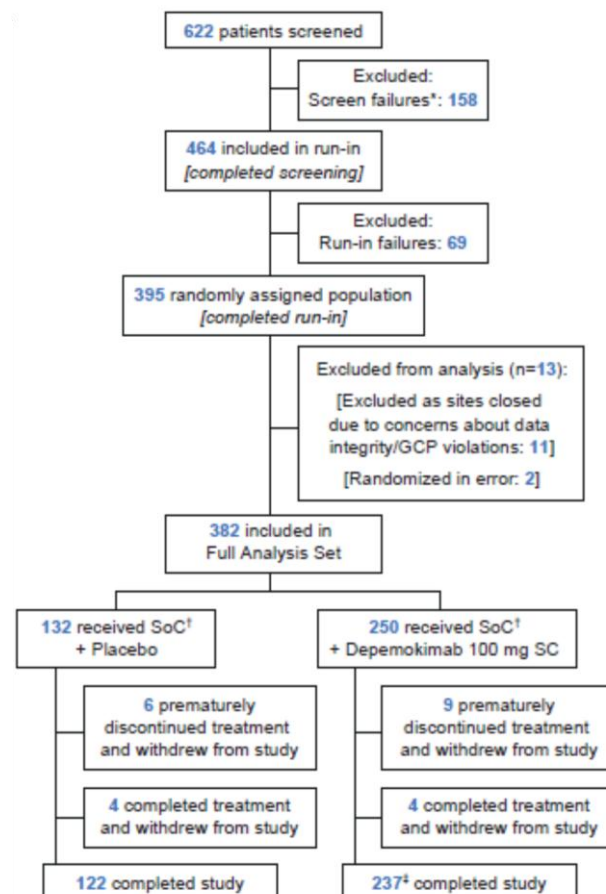


Abbildung 4-21: Patientenfluss Flow-Chart gemäß CONSORT - SWIFT-1

*Der häufigste Grund für das Screening-Versagen war das Nichterfüllen der Ein-/Ausschlusskriterien (142/158 Patienten). Weitere Gründe waren Verlust zu Follow-up, ärztliche Entscheidung, Protokollabweichung, Studienabbruch durch Sponsor oder Rückzug durch Patienten.

†SoC: mittel- bis hochdosierte ICS (Add-on) plus zusätzliches Arzneimittel zur Erhaltungstherapie. Die SoC-Asthmatherapie schloss Biologika aus.

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SWIFT-2 (213744)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-2
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Ziele: Bewertung der Wirksamkeit von Depemokimab 100 mg alle 26 Wochen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma mit einem eosinophilen Phänotyp zusätzlich zur bestehenden Asthmatherapie. Sekundäre Ziele: Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Depemokimab 100 mg alle 26 Wochen im Vergleich zu Placebo und zusätzliche Wirksamkeitsbewertungen zusätzlich zur bestehenden Asthmatherapie. Weitere Ziele: 1. Bewertung von Depemokimab 100 mg (subkutan, s.c.) alle 26 Wochen im Vergleich zu Placebo bei der Häufigkeit von Hospitalisierungen und/oder Notaufnahmen sowie zur Messung der Asthmakontrolle, des Nachtschlafs und der Lungenfunktion zusätzlich zur bestehenden Asthmatherapie. 2. Bewertung von Depemokimab im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur bestehenden Asthmatherapie bezogen auf • dass von Patienten und Ärzten bewertete Ansprechen auf die Therapie; • den globalen Eindruck des Patienten über den Schweregrad des Asthmas und die Veränderung gegenüber Baseline 3. Bewertung der pharmakodynamischen Effekte von Depemokimab 4. Bewertung der Pharmakokinetik von Depemokimab Sicherheit Ziele: Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Depemokimab 100 mg (s.c.) alle 26 Wochen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma mit einem eosinophilen Phänotyp zusätzlich zur bestehenden Asthmatherapie. HCRU: Bewertung von Depemokimab 100 mg (s.c.) alle 26 Wochen im Vergleich zu Placebo in der HCRU zusätzlich zur bestehenden Asthmatherapie.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Diese Studie verwendete ein multizentrisches, randomisiertes, placebo-kontrolliertes, doppelblindes, paralleles Gruppen-Design, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Depemokimab bei Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit einem eosinophilen Phänotyp trotz Standardtherapie (SoC) mit mittlerer bis hoher Dosis ICS plus mindestens einem zusätzlichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-2
		Arzneimittel zur Erhaltungstherapie zu bewerten. Alle Patienten erhielten die Studienintervention als zusätzliche Erhaltungstherapie, wobei sie während der gesamten Studie weiterhin ihre bestehende Asthmatherapie beibehielten. Ziel dieser Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Depemokimab als zusätzliche Erhaltungstherapie bei Patienten mit schwerem, unkontrolliertem Asthma mit einem eosinophilen Phänotyp zu bewerten. Für die Studie wurden 4 Phasen geplant: Pre-Screening (0-2 Wochen), Screening- und Run-in-Phase (1 -6 Wochen), Studieninterventionsphase (52 Wochen) und eine Follow-up-Phase (4 Wochen). Pre-Screening (Visite 0) (0 -2 Wochen): Im Rahmen des informierten Einwilligungsprozesses wurden Details zur Studie und zu den Verfahren erklärt. Der Pre-Screening-Visite (Visite 0) konnte am selben Tag wie die Screening-Visite (Visite 1) stattfinden, musste jedoch vor Beginn der Tätigkeiten der Visite 1 abgeschlossen sein. Screening (Visite 1) und Run-in (1 -6 Wochen): Patienten, die alle Eignungskriterien beim Screening (Visite 1) erfüllten, traten für mindestens 1 Woche und maximal 6 Wochen in die Run-in Phase ein. Die Run-in-Phase diente dazu, die Compliance der Patienten mit den studienbezogenen Verfahren und die fortdauernde Eignung für die Studie zu bewerten, sowie Baseline-eDiary-Daten zu sammeln. Patienten, die während der Run-in-Phase eine Asthma-Exazerbation erlebten, sollten eine Behandlung für ihre Exazerbation erhalten und in der Run-in-Phase bleiben, bis der Prüfer der Meinung war, dass diese Patienten wieder ihren Baseline-Asthmazustand für mindestens eine Woche erreicht hatten. Patienten, die am Ende der Run-in-Phase nicht mehr für die Studie geeignet waren, wurden vorerst ausgeschlossen, konnten jedoch nach Rücksprache mit dem Medical Monitor erneut gescreent werden. Studienintervention (Visite 2-Visite 17) (52 Wochen): Patienten, die die Randomisierungskriterien erfüllten, traten in die 52-wöchige Behandlungsphase ein und wurden randomisiert, um entweder Depemokimab (100 mg) oder ein entsprechendes Placebo im Verhältnis 2:1 zu erhalten. Während der Behandlungsphase wurden insgesamt 2 Dosen des Studienmedikaments subkutan über vorgefüllte Sicherheitsspritzen (Pre-filled safety syringe, PFS) verabreicht: in Woche 0 (Visite 2) und Woche 26 (Visite 10). Die Studienvisiten fanden in Woche 0, Woche 2, Woche 4 und alle 4 Wochen danach statt, mit einem zusätzlichen Studienbesuch in Woche 26 zur Verabreichung der zweiten Dosis der Studienintervention. Die Studieninterventionsphase endete mit der Exit-Visite in Woche 52 (Visite 17).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-2
		Nur Patienten, die sich entschieden, nicht an der Open-Label-Extension (OLE)-Studie teilzunehmen, führen mit der folgenden Phase fort. Follow-up (4 Wochen): Patienten führten 4 Wochen nach dem Exit-Visite eine Follow-up-Visite/einen Anruf durch; diese Visite/dieser Anruf umfasste die Erhebung von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und des Ergebnisses des Urin-Schwangerschaftstests. Am Ende der Follow-up-Visite/des Anrufs wurde den Patienten, falls erforderlich, eine geeignete alternative Asthmatherapie nach Ermessen des Arztes verschrieben.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab 2 Amendments am ursprünglichen Protokoll für Studie 206713 (datiert auf den 17. August 2021 und den 05. April 2022). Amendment 01 Amendment 01 war ein globales Amendment, um Modifikationen basierend auf regulatorischen Vorschlägen einzuschließen, und zusätzliche Änderungen wurden integriert, die mit Programmrevisionen und/oder Aktualisierungen übereinstimmten. Wichtige Änderungen umfassten: • Aktualisierung des Protokolls mit dem genehmigten generischen Namen von Depemokimab • Aufnahme eines Elektrokardiogramms (EKG) in Woche 2 und Woche 28 • Überarbeitete Formulierungen für die QT-Strecke, korrigiert (Herzrhythmus) nach Fridericia-Formel (QTcF)-Randomisierungskriterien zur Klarstellung und • Randomisierungs Einschlusskriterien für Atemwegsreversibilität oder Atemwegshyperreaktivität, die in den 24 Monaten vor Visite 2 dokumentiert wurden, anstelle der vorherigen 12 Monate Amendment 02 Amendment 2 war ein globales Amendment, es beinhaltete: • Details über den kontrollierten frühen Zugang zu unverblindeten Pharmakokinetik (PK)- und PK/Pharmakodynamik-Daten sowie eine Futility-Analyse Zusätzliche Änderungen umfassten: • Wiederholte Spirometrie-Bewertungen und/oder zusätzliche Labortests, wenn die Randomisierungskriterien während des Screenings nicht erfüllt wurden, • eine Änderung des Verhältnisses von mittlerer/hocher ICS-Dosis, • die Erlaubnis von autorisierten COVID -19-Behandlungen, • ein Update der Global Initiative for Asthma (GINA) ICS Dosen und • Klarstellungen zur QT-Verlängerung
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-2
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: - Alter: Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der informierten Einwilligung. In Ländern, in denen lokale Vorschriften oder der Zulassungsstatus des Studienmedikaments nur die Rekrutierung von Erwachsenen erlaubt haben, mussten die rekrutierten Patienten ≥ 18 Jahre alt sein. - Asthma: Patienten mussten eine dokumentierte ärztliche Asthmadiagnose seit ≥ 2 Jahren haben, die den Leitlinien des NHLBI oder den GINA-Report entspricht und - Eosinophilen Phänotyp: Asthma mit einem eosinophilen Phänotyp gemäß den Randomisierungskriterien 1 und 2 haben, oder mit hoher Wahrscheinlichkeit haben und - Exazerbationsgeschichte: ≥ 2 zuvor bestätigte Exazerbationen, die eine Behandlung mit SCS (i.m., i.v. oder oral) in den 12 Monaten vor Visite 1 erforderten haben, trotz der Verwendung von mittleren bis hohen Dosen von ICS. Für Patienten, die eine Erhaltungstherapie mit Kortikosteroiden erhielten, musste die Kortikosteroidbehandlung für die Exazerbationen eine Verdopplung der Dosis oder mehr gewesen sein. - Atemwegsobstruktion: Persistierende Atemwegsobstruktion angezeigt durch: - Für Patienten ≥ 18 Jahre zu Visite 1, ein prä-Bronchodilatator $FEV_1 < 80$ % des vorhergesagten Wertes (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III), erhoben bei Visite 1 - Für Patienten im Alter von 12 -17 Jahren zu Visite 1: - Ein prä-Bronchodilatator $FEV_1 < 90$ % des vorhergesagten Wertes (NHANES III), erhoben bei Visite 1 oder FEV_1: FVC Verhältnis $< 0,8$, erhoben bei Visite 1. - Inhalative Kortikosteroide: Eine gut dokumentierte Notwendigkeit für eine regelmäßige Behandlung mit mittlerer bis hoher Dosis ICS (in den 12 Monaten vor Visite 1 mit oder ohne Erhaltungstherapie mit OCS). Die Erhaltung-ICS-Dosis musste ≥ 440 µg FP HFA täglich betragen der klinisch vergleichbar sein. Patienten, die mit mittlerer Dosis ICS behandelt wurden, mussten ebenfalls mit langwirksamen Beta 2 Sympathomimetika (LABA) behandelt werden, um für die Aufnahme qualifiziert zu sein. - Zusätzliche Controller-Medikation: Aktuelle Behandlung mit mindestens einem zusätzlichen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie, neben ICS, seit mindestens 3 Monaten (z. B. LABA, LAMA, Leukotrienrezeptorantagonist [LTRA] oder Theophyllin). - Geschlecht: Männliche oder geeignete weibliche Patienten: - Eine weibliche Patientin war berechtigt, teilzunehmen, wenn sie nicht schwanger oder stillend war und eine der folgenden Bedingungen zutraf: - nicht gebärfähige Frau (woman of non-childbearing potential; WONCBP) oder - gebärfähige Frau (woman of childbearing potential; WOCBP), die eine hochwirksame Verhütungsmethode mit einer Versagensrate von < 1

		%, seit mindestens 14 Tagen vor der ersten Dosis der Studienintervention bis mindestens 30 Wochen nach der letzten verabreichten Dosis der Studienintervention verwendete. b. Eine WOCBP musste bei der Screening-Visite 1 einen negativen hochsensitiven Serum-Schwangerschaftstest und einen negativen hochsensitiven Urin-Schwangerschaftstest innerhalb von 24 Stunden vor der ersten Dosis der Studienintervention haben. c. Die Verwendung von Verhütungsmitteln durch Frauen sollte mit den lokalen Vorschriften bezüglich der Verhütungsmethoden für Patienten an klinischen Studien übereinstimmen. d. Der Prüfer sollte das Potenzial für das Versagen der Verhütungsmethode bewerten (z. B. Nichteinhaltung, kürzlich begonnen in Bezug auf die erste Dosis der Studienintervention). e. Der Prüfer war verantwortlich für die Überprüfung der medizinischen Vorgeschichte, der Menstruationsgeschichte und der aktuellen sexuellen Aktivität, um das Risiko für die Aufnahme einer Frau mit einer frühzeitig unentdeckten Schwangerschaft zu verringern. Anmerkung: Wenn sich die Gebärfähigkeit nach Beginn der Studie änderte (z. B. eine prämenarcheale weibliche Patientin die Menarche erlebt) oder das Risiko einer Schwangerschaft sich änderte (z. B. eine weibliche Patientin, die nicht heterosexuell aktiv ist, aktiv wird), musste die Patientin dies mit dem Prüfer besprechen, der entscheiden sollte, ob eine weibliche Patientin mit einer hochwirksamen Verhütungsmethode begonnen werden musste. Wenn die Gebärfähigkeit fraglich war, sollte eine zusätzliche Bewertung in Betracht gezogen werden. 7. Einwilligungserklärung: Fähig, eine unterschriebene Einwilligungserklärung zu geben, die die Einhaltung der Anforderungen und Einschränkungen umfasste, die im Formular zur Einwilligungserklärung (Informed Consent Form; ICF) und in diesem Protokoll aufgeführt sind. • Französische Patienten: In Frankreich war ein Patient nur dann berechtigt, an dieser Studie teilzunehmen, wenn er entweder Mitglied oder Begünstigter einer Kategorie der Sozialversicherung war. Randomisierungs-Einschlusskriterien 1. Blut-Eosinophilenzahl: a. Eine erhöhte periphere Blut-Eosinophilenzahl von ≥ 300 Zellen/μL, die in den letzten 12 Monaten vor Visite 1 nachgewiesen wurde und mit Asthma in Zusammenhang steht oder b. Eine erhöhte periphere Blut-Eosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/μL bei der Screening-Visite 1, die mit Asthma in Zusammenhang steht. 2. Asthma: Nachweis von Atemwegsreversibilität oder -reaktivität, dokumentiert durch: a. Atemwegsreversibilität ($FEV_1 \geq 12$ % und 200 ml), nachgewiesen bei Visite 1 oder Visite 2 unter
--	--	--

		Verwendung des Maximum post-Bronchodilatator-Verfahrens oder b. Atemwegsreversibilität ($FEV_1 \geq 12\%$ und 200 ml), dokumentiert in den 24 Monaten vor Visite 2 (Randomisierungsvisite) oder c. Atemwegshyperreaktivität (Methacholin: PC20 von $< 8\text{ mg/mL}$, Histamin: PD20 von $< 7,8\text{ }\mu\text{mol}$, Mannitol: Abnahme des FEV_1 gemäß den gekennzeichneten Produktanweisungen) dokumentiert in den 24 Monaten vor Visite 2 (Randomisierungsvisite). 3. eDiary-Compliance: Einhaltung des Ausfüllens des eDiary, definiert als das Beantworten aller Fragen an 4 oder mehr Tagen der 7 Tage unmittelbar vor Visite 2. Ausschlusskriterien: Medizinische Zustände: 1. Begleitende Atemwegserkrankung: Vorhandensein einer bekannten, vorbestehenden, klinisch wichtigen Lungenerkrankung, die nicht Asthma ist. Dazu gehörten (aber nicht beschränkt auf) aktuelle Infektionen, Bronchiektasen, Lungenfibrose, bronchopulmonale Aspergillose oder Diagnosen von Emphysem oder chronischer Bronchitis (chronisch obstruktive Lungenerkrankung, die nicht Asthma ist) oder eine Vorgeschichte von Lungenkrebs. 2. Eosinophile Erkrankungen: Patienten mit anderen Erkrankungen, die zu erhöhten Eosinophilen führen könnten, wie hyper-eosinophile Syndrome, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher bekannt als Churg-Strauss-Syndrom) oder Eosinophile Ösophagitis. 3. Parasitäre Infektion: Patienten mit einer bekannten, vorbestehenden parasitären Infestation innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1. 4. Immundefizienz: Eine bekannte Immundefizienz (z. B. menschliches Immundefizienzvirus – HIV), die nicht auf die Verwendung von Kortikosteroiden zur Therapie von Asthma zurückzuführen ist. 5. Malignität: Eine aktuelle bösartige Erkrankung oder eine vorhergegangene Krebserkrankung in Remission, innerhalb von 12 Monate vor dem Screening (Patienten, die ein lokalisiertes Karzinom der Haut hatten, das zur Heilung chirurgisch entfernt wurde, werden nicht ausgeschlossen). 6. Lebererkrankung: Zirrhose oder aktuelle instabile Leber- oder Gallenerkrankung nach Beurteilung des Prüfers, definiert durch das Vorhandensein einer Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, ösophagealen oder gastrischen Varizen, persistierendem Ikterus. Anmerkung: Stabile nicht-zirrhatische chronische Lebererkrankungen (einschließlich Gilbert-Syndrom, asymptomatische Gallensteine und chronische stabile Hepatitis B oder C) sind akzeptabel, wenn Patienten ansonsten die Einschlusskriterien erfüllen. 7. Andere begleitende medizinische Zustände: Patienten, die bekannte, vorbestehende, klinisch signifikante kardiale, endokrine, autoimmune, metabolische, neurologische, renale, gastrointestinalen, hepatische, hämatologische oder andere
--	--	--

		systemische Anomalien haben, die mit Standardbehandlungen nicht kontrolliert werden können. 8. Vaskulitis: Patienten mit aktueller Diagnose einer Vaskulitis. Patienten mit hohem klinischen Verdacht auf Vaskulitis beim Screening werden untersucht, und eine aktuelle Vaskulitis muss vor der Einschreibung ausgeschlossen werden. 9. COVID -19: Patienten, die nach der medizinischen Beurteilung des Prüfers wahrscheinlich eine aktive COVID -19-Infektion haben, sollen ausgeschlossen werden. Patienten mit bekannten COVID -19-positiven Kontakten innerhalb der letzten 14 Tage sollen für mindestens 14 Tage nach der Exposition ausgeschlossen werden, während der die Patienten symptomfrei bleiben sollten. Vorherige/Begleitende Therapie: 10. Monoklonale Antikörper (mAbs), die IL -5/5R anvisieren: Patienten, die innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 Mepolizumab (Nucala™), Reslizumab (Cinqair/Cinquaero) oder Benralizumab (Fasenra) erhalten haben oder die eine dokumentierte vorherige Therapie mit anti-IL -5/5R hatten, die nicht erfolgreich war. 11. Andere mAbs zur Behandlung von Asthma: Patienten, die Omalizumab (Xolair) oder Dupilumab (Dupixent) innerhalb von 130 Tagen vor Visite 1 erhalten haben. 12. Andere mAbs, die nicht zur Behandlung von Asthma verwendet werden: Patienten, die innerhalb von 5 Halbwertszeiten vor Visite 1 irgendeinen mAb erhalten haben. Autorisierte Behandlungen für COVID -19 sind erlaubt. 13. Medikamente in der Entwicklung: Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage oder fünf terminalen Halbwertszeiten mit einem in der Entwicklung befindlichen Medikament vor Visite 1 behandelt wurden, je nachdem, was länger ist (dies umfasst auch noch in der Entwicklung befindliche Formulierungen von bereits auf dem Markt befindlichen Produkten). Vorherige/Begleitende Klinische Studienerfahrung: 14. Frühere Teilnahme: Patienten, die zuvor an einer Studie mit Mepolizumab, Reslizumab oder Benralizumab teilgenommen und innerhalb von 12 Monaten vor Visite 1 die Studienintervention (einschließlich Placebo) erhalten haben. Diagnostische Beurteilungen: 15. EKG-Bewertung: QTcF $\geq$ 450 msec oder QTcF $\geq$ 480 msec für Patienten mit Schenkelblock, festgestellt im 12-Kanal-EKG, bei der zentralen Kontrolle des Screenings bei Visite 1. Andere Ausschlüsse: 16. Raucheranamnese: Aktuelle Raucher oder ehemalige Raucher mit einer Raucheranamnese von $\geq$ 10 Packungsjahren (Anzahl der Packungsjahre = [Anzahl der Zigaretten pro Tag] / 20 x Anzahl der gerauchten Jahre). Ein ehemaliger Raucher wird definiert als ein Patient, der mindestens 6 Monate vor Visite 1 mit dem Rauchen aufgehört hat. 17. Alkohol-/Substanzmissbrauch: Eine Vorgeschichte (oder vermutete Vorgeschichte) von Alkoholmissbrauch oder Substanzmissbrauch innerhalb von 2 Jahren vor Visite 1. 18. Überempfindlichkeit: Patienten mit
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-2
		Allergie/Unverträglichkeit gegenüber Hilfsstoffen von Depemokimab oder irgendeinem mAb oder Biologikum. 19. Schwangerschaft: Patienten, die schwanger sind oder stillen. Teilnehmende sollten nicht eingeschrieben werden, wenn sie planen, während der Studienteilnahme schwanger zu werden. 20. Adhärenz: Patienten, die nachweislich nicht adhären zu ihrer Controller-Medikation sind und/oder nicht in der Lage sind die ärztlichen Empfehlungen zu befolgen. Randomisierungs-Ausschlusskriterien 1. Laboranomalie: Nachweis einer klinisch signifikanten Anomalie im hämatologischen, biochemischen oder Urin-Screening bei Visite 1, gemäß Beurteilung des Prüfers. 2. Leberparameter: Patienten, die die folgenden Kriterien basierend auf den Ergebnissen aus der Probe, die bei der Screening-Visite 1 entnommen wurde, erfüllen: a. Alaninaminotransferase (ALT) > 2 x über der oberen Grenze des Normalwerts (upper limit of normal; ULN); b. Gesamtbilirubin > 1,5 x ULN (isoliertes Bilirubin > 1,5 x ULN ist akzeptabel, wenn nach Fraktionierung des Bilirubin, dass direkte Bilirubin < 35 % ist) c. Eine Zirrhose oder aktuelle instabile Leber- oder Gallenerkrankung gemäß der Beurteilung des Prüfers, definiert durch das Vorhandensein von Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, ösophagealen oder gastrischen Varizen oder persistierendem Ikterus. Anmerkung: Stabile, nicht-zirrhotische chronische Lebererkrankungen (einschließlich Gilbert-Syndrom, asymptomatische Gallensteine und chronische stabile Hepatitis B oder C) sind akzeptabel, wenn Patienten ansonsten die Einschlusskriterien erfüllen. 3. EKG: QTcF $\geq$ 450 msec oder QTcF $\geq$ 480 msec für Patienten mit Schenkelblock im 12-Kanal-EKG, welche bei der Randomisierungsvisite 2 bestimmt wurde, sind ausgeschlossen. Patienten werden ausgeschlossen, wenn ein abnormaler EKG-Befund aus der zentralen Kontrolle des 12-Kanal-EKGs, dass bei der Screening-Visite 1 durchgeführt wurde, als klinisch signifikant angesehen wird und dies nach Einschätzung des Prüfers die Teilnahme des Patienten während der Studie beeinträchtigen würde. 4. Instabiles Asthma: Patienten mit einer klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation in den 7 Tagen vor der Randomisierung sollten ihre Randomisierungsvisite verschieben, bis der Prüfer das Asthma des Patienten wieder als stabil betrachtet. 5. Erhaltungs-Asthmatherapie: Jegliche Änderungen in der Dosierung des Baseline-ICS und/oder der zusätzlichen Arzneimittel zur Erhaltungstherapie (außer zur Behandlung einer Exazerbation) während der Run-in-Phase.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von GlaxoSmithKline Research & Development Limited gesponsert und wurde an 187 Studienzentren in 11 Ländern durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-2
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten erhielten zusätzlich zu ihrer stabilen Asthmathherapie eine der folgenden Studieninterventionen: • Depemokimab 100 mg s.c. • Placebo s.c. Sowohl Depemokimab als auch das Placebo wurden alle 26 Wochen einmal verabreicht (Woche 0 und Woche 26).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: Jährliche Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen^a über 52 Wochen Sekundäre Endpunkte: • Veränderung gegenüber Baseline im Gesamtscore des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in Woche 52 • Veränderung gegenüber Baseline im Asthma Control Questionnaire -5 (ACQ -5) Score in Woche 52 • Veränderung gegenüber Baseline im prä-Bronchodilatator-Volumen der forcierten Expiration in 1 Sekunde (FEV₁) in Woche 52 • Jährliche Rate von Asthma-Exazerbationen, die eine und/oder eine Visite in der Notaufnahme erfordern über 52 Wochen Weitere Endpunkte: • Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation • Zeit bis zur ersten klinisch signifikanten Asthma-Exazerbation, die eine Hospitalisierung und/oder eine Visite in der Notaufnahme erfordert • Veränderung gegenüber Baseline im SGRQ-Gesamtscore zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums • Veränderung gegenüber Baseline im ACQ -5 Score zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums • SGRQ-Gesamtscore-Responder-Status in Woche 52 (definiert als das Erreichen einer Reduktion von ≥ 4 Punkten von Baseline) • ACQ -5 Score-Responder-Status bei Woche 52 (definiert als das Erreichen einer Reduktion von $\geq 0,5$ Punkten von Baseline) • Veränderung gegenüber Baseline im Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Fatigue Items Score zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums • Veränderung gegenüber Baseline im wöchentlichen Mittelwert des Asthma Daily Symptom Diary (ADSD) und des Asthma Nightly Symptom Diary (ANSD) zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums • Veränderung gegenüber Baseline im 2-wöchentlichen Mittelwert der Anzahl von nächtlichem Erwachen aufgrund von Asthmasymptomen, die den Einsatz von Notfallmedikamenten erfordern • Veränderung gegenüber Baseline im morgendlichen Peak Expiratory Flow (PEF) • Veränderung gegenüber Baseline in den täglichen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-2
		Asthmasymptom-Scores • Veränderung gegenüber Baseline im 2-wöchentlichen Mittelwert der Situationen pro Tag die eine Verwendung von Notfallmedikamenten erfordern • Durchschnittliche Anzahl der Tage mit der Verwendung von OCS über 52 Wochen • Veränderung gegenüber Baseline im prä-bronchodilatatorischen FEV₁ und post-bronchodilatatorischen FEV₁ zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums • Veränderung gegenüber Baseline im SNOT -22 Score • Patientenbewertete Reaktion auf die Therapie • Klinikerbewertete Reaktion auf die Therapie • Patient Global Impression of Severity (PGI-S) von Asthma zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums • Patient Global Impression of Change (PGI-C) gegenüber Baseline der Asthmaschwere zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums • Verhältnis von Baseline zu der absoluten Bluteosinophilenzahl zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums • Depemokimab-Plasmakonzentration zu bestimmten Zeitpunkten während des 52-wöchigen Zeitraums Sicherheitsendpunkte: • Inzidenz von UE und SUEs • Laborparameter, einschließlich hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter • Vitalzeichen, einschließlich Blutdruck, Körpertemperatur und Pulsfrequenz • EKG-Bewertungen • Inzidenz der Immunogenität gemessen durch das Vorhandensein von Anti-Drug Antibodies (ADA)/ Neutralizing Antibodies (NAb) HCRU: • HCRU wegen Asthma, einschließlich Hospitalisierungen, Notaufnahmen und Besuchen in Arztpraxen/Kliniken
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn umfassten mehrere Anpassungen, die auf regulatorisches Feedback und zusätzliche Validierungsarbeiten zurückzuführen sind. Eine wesentliche Änderung war die Aufnahme der ADSD/ANSD-Veränderung vom Baseline bei Woche 52 als sekundäre Endpunkte, und in die Hierarchie der Endpunkte. Diese Maßnahmen wurden hinzugefügt, um zusätzliche Informationen über den Behandlungsvorteil bereitzustellen und wurden in das Label für die Entscheidungsfindung zur Behandlung aufgenommen. Darüber hinaus wurden Änderungen in den geplanten Analysen vor der Entblindung oder dem Datenbankschluss vorgenommen, um die Validität der ADSD/ANSD Patient-Reported Outcome

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-2
		(PRO)-Maßnahmen zu gewährleisten. Diese Änderungen wurden durch Änderungen im statistischen Analyseplan (SAP) implementiert. Es gab auch eine Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts, bei der Patienten von Standort 251152 ausgeschlossen wurden, da Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität und Good Clinical Practice (GCP)-Verstöße bestanden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wird angenommen, dass die wahre jährliche Exazerbationsrate in der Placebo + SoC-Gruppe 1,18 beträgt. Um eine Randomisierung von 375 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 zu Depemokimab (n = 250) und passendem Placebo (n = 125) zu gewährleisten, wurden etwa 540 Patienten mit einem eosinophilen Asthma-Phänotyp erwartet. Die Annahmen für die Placebo-Rate und den Behandlungseffekt basieren auf medianen Werten aus einem Erhebungsverfahren unter Verwendung historischer Daten aus Phase-III-Studien zu Anti-IL -5/5R (etwa 50 % Reduktion der Asthma-Exazerbationen) und Expertenmeinungen. Die Stichprobengröße basiert auf einer Annahme von 0,8 für den Dispersionsparameter, der in zwei Mepolizumab-Studien beobachtet wurde. Es wurde angenommen, dass 14 % der Daten über Patientenjahre aufgrund von Studienabbrüchen fehlen könnten, was mit den Mepolizumab-Studien übereinstimmt. Basierend auf einer angenommenen tatsächlichen Behandlungsdifferenz von einer 50 %-igen Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate zwischen Depemokimab + SoC und Placebo + SoC könnte eine Stichprobengröße von 375 randomisierten Patienten eine 99 %-ige Power für den primären Endpunkt bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % bieten. Um diese Zahl sicherzustellen, sind 540 Patienten angestrebt worden
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde eine unverblindete Zwischenanalyse zur Zweckmäßigkeit durchgeführt. Darüber hinaus wurde eine regelmäßige Überprüfung der Sicherheitsdaten durch einen IDMC ebenfalls durchgeführt. Eine unverblindete Zwischenanalyse zur Zweckmäßigkeit wurde von einem unabhängigen SDAC in Zusammenarbeit mit einem IDMC durchgeführt, um die Integrität der Studie zu wahren. Die Zweckmäßigkeit-Analyse bewertete die Wirksamkeit basierend auf dem primären Endpunkt der jährlichen Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen unter Verwendung von Zwischendaten aus dieser Phase-III-Studie. Die Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch umfassten die prädiktive Wahrscheinlichkeit, die Endkriterien der Studie zu erfüllen. Wenn die prädiktive Wahrscheinlichkeit des Erfolgs kleiner oder gleich 0,25 war, wurden die Studien aus Gründen der Futility gestoppt. Das IDMC überprüfte regelmäßig unverblindete Sicherheitsdaten aus den Studien, um potenzielle Sicherheitssignale zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-2
		identifizieren. Kriterien für dauerhaften Therapieabbruch: Patienten konnten die Studie jederzeit freiwillig abbrechen. • Leberparameter: Erfüllte eines der im Protokoll definierten Abbruchkriterien für die Leberparameter • EKG: Erfüllte eines der im Protokoll definierten QTc-Abbruchkriterien • Schwangerschaft: Positiver Schwangerschaftstest • Schwere allergische Reaktion/Anaphylaxie: Patienten mit schwerer allergischer Reaktion/Anaphylaxie ohne klare alternative Ursache • Vaskulitis: Patienten mit bestätigter Vaskulitis oder vermuteter Vaskulitis ohne alternative Erklärung. Studienbehandlung entblindet: Entblindung der Studienbehandlung, die einem Patienten zugewiesen wurde.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste wurde mit der von GSK-validierten Randomisierungssoftware RandAll NG generiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierungsverhältnis: 2:1 (Depemokimab: Placebo) Stratifizierungsfaktoren: Separate Randomisierungspläne wurden für jedes Land erstellt, das an der Studie beteiligt war. Die Randomisierung wurde entsprechend der Baseline-ICS-Dosis der Patienten stratifiziert, mit dem Ziel, bis zu etwa 50 % der Patienten mit einer mittleren ICS-Dosis zu rekrutieren.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet, war	Die zufällige Zuteilung der zugelassenen Patienten erfolgte mithilfe einer Interactive-Response-Technologie (IRT). Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem einzelnen Patienten zugeordnet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral von GSK durchgeführt. Eine Randomisierungsliste wurde mithilfe der GSK-validierten Randomisierungssoftware RandAll NG erstellt.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-2
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Die Patienten waren verblindet. b) Das medizinische Personal war verblindet. c) Die klinischen Prüfer waren verblindet. Depemokimab und Placebo wurden aus PFS verabreicht, die in ihrem Aussehen identisch waren, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Darüber hinaus wurden hämatologische Daten aus Patienten nach der Randomisierung, einschließlich der Bluteosinophilenzahl, nicht an die Prüfstellen oder das zentrale Studienteam gemeldet, um die Verblindung zu wahren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Ähnlichkeit der Interventionen in der Studie wurde durch die Verwendung von PFS für sowohl Depemokimab als auch Placebo gewährleistet, die in ihrem Aussehen identisch waren und auf die gleiche Weise verabreicht wurden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die statistischen Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien in der Studie umfassten ein festes sequenzielles hierarchisches Testverfahren, um den Typ-I-Fehler bei der Multiplikation zu kontrollieren, der sich aus den primären und mehreren sekundären Endpunkten ergibt. Dieses Verfahren wurde mit einem Stepdown-Closed-Testing-Verfahren durchgeführt, bei dem die Inferenz für einen Endpunkt in der vordefinierten Hierarchie davon abhing, dass für die vorherigen Endpunkte in der Hierarchie statistische Signifikanz erreicht wurde. Für den primären Endpunkt, die jährliche Rate klinisch signifikanter Asthma-Exazerbationen über 52 Wochen, wurde ein verallgemeinertes lineares Modell verwendet, das eine negative Binomialverteilung annimmt. Die Kovariaten umfassen die Behandlungsgruppe, die Exazerbationsgeschichte (2, 3, 4 +), die Baseline-ICS-Dosis (mittel oder hoch), die geographische Region und den Baseline- %-vorhergesagten FEV₁. Für die sekundären Endpunkte wird ein Mixed Models Repeated Measures (MMRM) Modell verwendet. Die Kovariaten umfassen die Behandlungsgruppe, die Baseline-ICS-Dosis (mittel oder hoch), die Exazerbationsanamnese (2, 3, 4 +), die geographische Region, Baseline-SGRQ-Gesamtzahl/ACQ -5-Gesamtzahl, Baseline-prä-Bronchodilatator- % vorhergesagtes FEV₁, den Visite und die Interaktion zwischen Baseline und Visite sowie zwischen Behandlungsgruppe und Visite. Die Analyse umfasst Daten, die zu verschiedenen Zeitpunkten während des 52-Wochen-Zeitraums gesammelt wurden, und verwendet eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix. Fehlende Daten wurden als "Missing at Random" (MAR) gewertet. Um die Robustheit der Behandlungseffekte zu bewerten, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Eine Tipping-Point-Analyse wurde verwendet, um die Auswirkungen fehlender Daten zu untersuchen, indem unterschiedliche Annahmen über die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-2
		Exazerbationsrate bei Patienten, die sich aus der Studie zurückgezogen haben, verwendet wurden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Subgruppenanalysen umfassten verschiedene Kategorien wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Rasse, Region, Baseline-ICS-Dosis, Baseline-Eosinophilenzahl und Baseline ACQ -5. Sie wurden für primäre und sekundäre Endpunkte durchgeführt. Subgruppenanalysen wurden basierend auf der Baseline-ICS-Dosis (mittel, hoch), den Baseline-Eosinophil-Subgruppen und der Baseline-ACQ -5 für die FAS-Analyse durchgeführt. In jedem Modell der Subgruppenanalyse wurden die Begriffe Subgruppe, Subgruppe*Behandlungsgruppe und Subgruppe*Besuch*Behandlungsgruppe berücksichtigt. Falls das Modell für die Subgruppenanalyse nicht konvergiert, konnten Methoden zur Vereinfachung des Modells angewendet werden, wie die Anpassung der Kovariatenstruktur, das Zusammenfassen von Subgruppen oder das separate Ausführen des Modells für Subgruppen. Ein Forest-Plot wurde erstellt, um die geschätzten Behandlungsunterschiede und 95 %-KI bei Woche 52 darzustellen, einschließlich aller Subgruppen und des p-Werts für die Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungsgruppe. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Behandlungseffekte zu bewerten. Eine Tipping-Point-Analyse wurde verwendet, um die Auswirkungen fehlender Daten zu untersuchen, indem unterschiedliche Annahmen über die Exazerbationsrate bei Patienten, die sich aus der Studie zurückgezogen haben, verwendet wurden. Eine weitere Sensitivitätsanalyse (MNAR-Basierend auf Off-Treatment-Daten) wurde durchgeführt, bei der fehlende Daten für den Zeitraum zwischen dem Studienabbruch und der Woche 52, basierend auf den Off-Treatment-Daten der Patienten, die nach Abbruch der randomisierten Intervention in der Studie verblieben, imputiert wurden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	Randomisierte Patientenpopulation: N = 397 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation: N = 392 Randomisierte Patienten mit verabreichter Studienmedikation (in Analyse berücksichtigt): N = 380 Depemokimab + SoC a) n = 263 b) n = 259 c) n = 252

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-2
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Placebo +SoC a) n = 134 b) n = 133 c) n = 128
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt wurden 397 Patienten randomisiert, von denen 380 Patienten in die Full Analysis Set (FAS)-Population aufgenommen wurden. Von den 17 Patienten, die aus dem FAS ausgeschlossen wurden, wurden 12 Patienten aufgrund von Bedenken hinsichtlich der Datenintegrität und GCP-Verstößen ausgeschlossen, und 5 Patienten wurden irrtümlich randomisiert, erhielten aber keine Studienintervention und wurden daher nicht in die FAS-Population aufgenommen. Anzahl Patienten in der FAS-Population, die die Studie vorzeitig beendet haben: Depemokimab + SoC-Gruppe n= 19 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: • Unerwünschte Ereignisse: n = 1 • Fehlende Wirksamkeit: n = 4 • Lost to follow-up: n = 2 • Entscheidung Arzt: n = 2 • Entscheidung Patient: n = 10 Placebo + SoC-Gruppe n = 11 • Unerwünschte Ereignisse: n = 1 • Fehlende Wirksamkeit: n = 1 • Lost to follow-up: n = 2 • Schwangerschaft: n = 1 • Entscheidung Patient: n = 6
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 04. Februar 2021 Abschluss der Studie: 11. April 2024 Die Dauer der Behandlungsphase betrug 52 Wochen. Für Patienten, die nicht an der Open Label- Erweiterungsstudie teilgenommen haben, wurde 4 Wochen nach der Exit-Visite in Woche 52 (Visite 17) eine Follow-up-Visite durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und analysiert.
a: nach CONSORT 2010.		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation – SWIFT-2
		a: Klinisch signifikante Asthma-Exazerbationen werden definiert als eine Verschlechterung des Asthmas, die den Einsatz von SCS (i.m., i.v. oder oral) und/oder eine Hospitalisierung und/oder einen Visite in der Notaufnahme erfordert. Für alle Patienten sind i.v.- oder orale Steroide (z. B. Prednison) für mindestens 3 Tage oder eine einzelne i.m.-Kortikosteroid-Dosis erforderlich. Für Patienten, die eine Erhaltungsbehandlung mit SCS erhalten, ist eine mindestens doppelte Erhaltungsdosis für mindestens 3 Tage erforderlich.

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

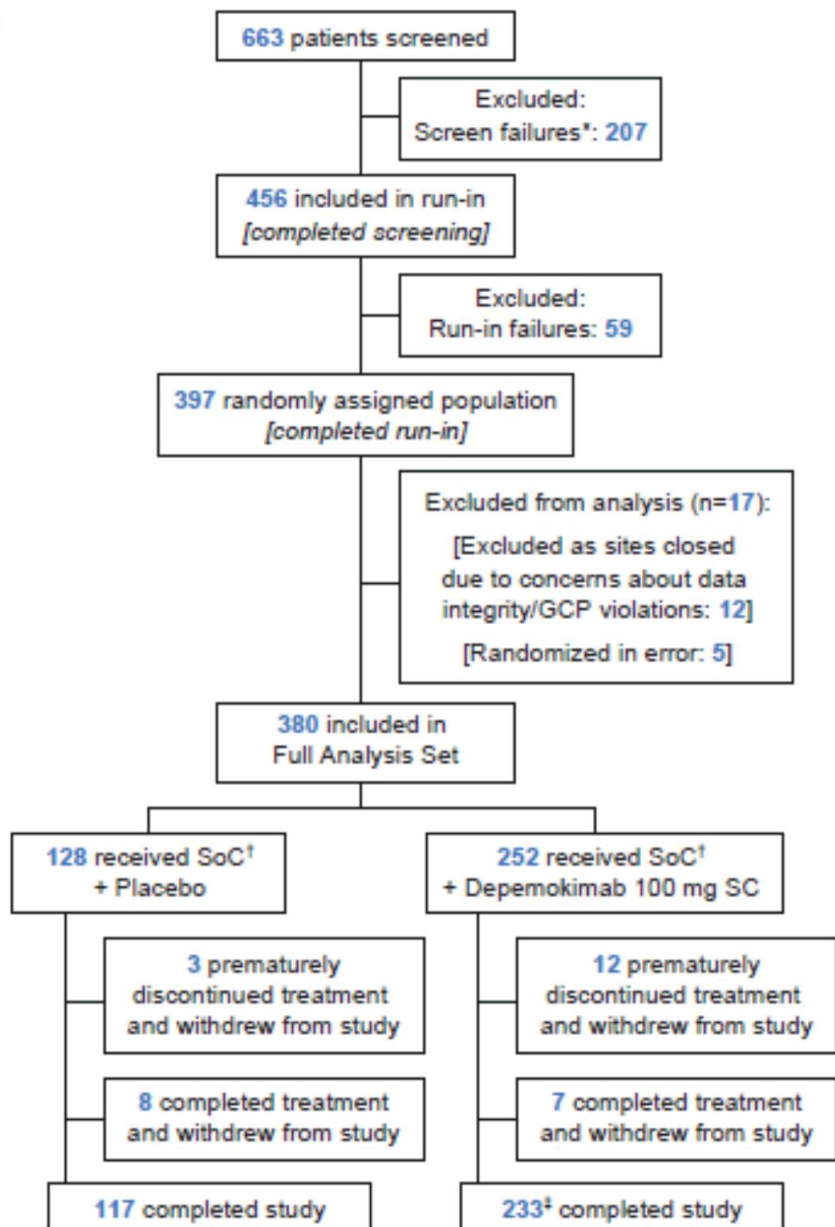


Abbildung 4-22: Patientenfluss Flow-Chart gemäß CONSORT - SWIFT-2

*Der häufigste Grund für das Screening-Versagen war das Nichterfüllen der Ein-/Ausschlusskriterien (190/207 Patienten). Weitere Gründe waren Verlust zu Follow-up, ärztliche Entscheidung, Protokollabweichung, Studienabbruch durch Sponsor oder Rückzug durch Patienten.

[†]SoC: mittel- bis hochdosierte ICS (Add-on) plus zusätzliches Arzneimittel zur Erhaltungstherapie. Die SoC-Asthmatherapie schloss Biologika aus.

[‡]Ein Patient brach die Behandlung vorzeitig ab, blieb jedoch in der Studie und schloss diese ab.

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel 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 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie SWIFT-1 (206713)

Studie: SWIFT-1 (206713)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
The GlaxoSmithKline group of companies: <i>Clinical Study Report 206713 Final CSR version 1.0</i> A 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype	A
The GlaxoSmithKline group of companies: <i>Statistical Analysis Plan 206713 Amd 02</i> A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 (Depemokimab) adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype	B
The GlaxoSmithKline group of companies: <i>Clinical Study Protocol 206713 Amd 02</i> A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of GSK3511294 adjunctive therapy in adult and adolescent participants with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype	C

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 SWIFT-2 handelt es sich um randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische, Phase-III-Studien.
Quelle: A, B, C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet

Quelle: A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, Prüfer und Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet

Quelle: A, B, C

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SWIFT-2 handelt es sich um randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte, parallele, multizentrische, Phase-III-Studien. Die Patienten wurden gemäß dem Randomisierungsplan der Studienintervention zugeteilt. Die Randomisierungsliste wurde mit der von GSK-validierten Randomisierungssoftware RandAll NG generiert. Die zufällige Zuteilung der zugelassenen Patienten erfolgte mithilfe einer Interactive-Response-Technologie (IRT). Jede Randomisierungsnummer wurde nur einem einzigen Patienten zugeordnet. Dadurch wurde gewährleistet, dass die Gruppenzuordnung verdeckt war. Patienten, Prüfarzte sowie das Studienpersonal waren über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Studie SWIFT-2 als niedrig eingestuft werden.

Quelle: A, B, C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Mortalität

Morbidität

- Asthma-Exazerbationen (Jahresrate)
- Asthma-Exazerbationen (Zeit bis zur ersten Exazerbation)
- ACQ -5
- PGI-S
- PGI-C
- ADSD/ANS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SGRQ

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet

Quelle: A, B, C

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:

Bei der Studie SWIFT-2 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien. Die Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Die Daten blieben bis zum Datenbankschluss verblindet. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte auf sonstige verzerrende Aspekte. Aufgrund der genannten Punkte kann das Verzerrungspotential der Analysen für die o. g. Endpunkte als niedrig eingestuft werden.

Quelle: A, B, C

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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich 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 (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel 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:

1. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt 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 (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (zum Beispiel 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, zum Beispiel 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.

- Gegebenenfalls. 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 gegebenenfalls 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

zum Beispiel

- 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 (zum Beispiel. 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 (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel 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 (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel 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 (unter anderem 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

Zum Beispiel

- *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 in der Regel 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-GA: Einzelstudienergebnisse und Verlaufswerte der Meta-Analyse

Die detaillierte Darstellung der Ergebnisse befindet sich in einer separaten Datei.