

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Benralizumab (Fasenra®)

AstraZeneca GmbH

Modul 4 A

*Add-On-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten
mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz
hochdosierter inhalativer Kortikosteroide plus
langwirksamer Beta-Agonisten unzureichend
kontrolliert ist.*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	15
Abkürzungsverzeichnis	17
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik.....	67
4.2.1 Fragestellung.....	67
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	68
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	71
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	71
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	72
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	73
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	74
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	76
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	76
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	77
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	106
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	109
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	110
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	113
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	115
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	115
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	119
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	122
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	124
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	175
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	178
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	180
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	180
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	181
4.3.1.3.1.2.1 OCS-Dosisreduktion – RCT.....	181
4.3.1.3.1.2.2 Exazerbationen – RCT.....	202
4.3.1.3.1.2.3 Asthmakontrolle anhand ACQ-5 – RCT.....	238

4.3.1.3.1.2.4	Asthmakontrolle anhand ACQ-6 – RCT	258
4.3.1.3.1.2.5	Asthmasymptome anhand Patiententagebuch – RCT	277
4.3.1.3.1.2.6	EQ-5D VAS – RCT	299
4.3.1.3.1.3	Lebensqualität – RCT	304
4.3.1.3.1.3.1	AQLQ(S)+12 – RCT	304
4.3.1.3.1.3.2	PGIC – RCT	321
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit – RCT	327
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	358
4.3.1.3.2.1	Studie ZONDA.....	360
4.3.1.3.2.2	Studie SIROCCO.....	389
4.3.1.3.2.3	Studie CALIMA	427
4.3.1.3.2.4	Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA).....	473
4.3.1.3.2.5	Studienübergreifende Schlussfolgerung.....	528
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	530
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	547
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	547
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	547
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	547
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	548
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	548
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	550
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	550
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	550
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	551
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	552
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	552
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	553
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	553
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	553
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	553
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	554
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	554
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	554
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	554
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	555
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	555
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	557
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	584
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	585
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	585
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	585

4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	585
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	585
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	587
4.7	Referenzliste.....	588
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		596
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		601
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		603
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		605
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		609
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		672

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der im Dossier dargestellten Endpunkte pro Studie	23
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	27
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	48
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	69
Tabelle 4-5: Darstellung der Patientencharakteristika der Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA	77
Tabelle 4-6: Übersicht der im Dossier dargestellten Endpunkte pro Studie	80
Tabelle 4-7: Subgruppenanalysen der Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA.....	111
Tabelle 4-8: Methodik zur Bewertung der Modifikation des Behandlungseffektes	112
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ZONDA (mITT-Population).....	134
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie SIROCCO (mITT-Population)	140
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CALIMA (mITT-Population).....	146
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ergänzungen zur Begleitmedikation, Studie ZONDA (mITT-Population).....	152
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ergänzungen zur Begleitmedikation, Studie SIROCCO (mITT-Population)..	156
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ergänzungen zur Begleitmedikation, Studie CALIMA (mITT-Population) ...	160
Tabelle 4-21: Verteilung von Geschlecht und Altersgruppen, in GKV-Datenanalyse (schwer-zu-kontrollierendes Asthma) und in den Studienpopulationen (schweres eosinophiles Asthma)	174

Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-24: Operationalisierung von OCS-Dosisreduktion	181
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OCS-Dosisreduktion in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-26: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle	183
Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für OCS-Dosisreduktion, Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle	184
Tabelle 4-28: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kategorisierung der prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle	186
Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für OCS-Dosisreduktion, Kategorisierung der prozentualen Reduktion zur Baseline der finalen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle	188
Tabelle 4-30: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Absolute OCS-Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle	190
Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für OCS-Dosisreduktion, Absolute OCS-Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle	191
Tabelle 4-32: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil von Patienten mit 100%iger bzw. mit $\geq 50\%$ iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle	192
Tabelle 4-33: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für OCS-Dosisreduktion, Anteil von Patienten mit 100%iger bzw. mit $\geq 50\%$ iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle	193
Tabelle 4-34: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil von Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg	195
Tabelle 4-35: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für OCS-Dosisreduktion, Anteil von Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg	196
Tabelle 4-36: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle	197
Tabelle 4-37: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für OCS-Dosisreduktion, Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle	198

Tabelle 4-38: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle	199
Tabelle 4-39: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für OCS-Dosisreduktion, Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle	200
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Exazerbationen.....	202
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation	206
Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Exazerbationen, Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation	208
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Jährliche Exazerbationsraten.....	209
Tabelle 4-45: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Exazerbationen, Jährliche Exazerbationsraten.....	215
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zur ersten Exazerbation.....	217
Tabelle 4-47: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Exazerbationen, Zeit bis zur ersten Exazerbation	228
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Exazerbationen aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation.....	230
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Exazerbationen aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Jährliche Exazerbationsraten	232
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Exazerbationen aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zur ersten Exazerbation	235
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Asthmakontrolle anhand ACQ-5	238
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthmakontrolle anhand ACQ-5 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	240
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	241
Tabelle 4-54: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Asthmakontrolle anhand ACQ-5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	243
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID) und Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$)	244
Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse für Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID) und Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$).....	247
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle.....	248

Tabelle 4-58: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle	251
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-5 aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	252
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-5 aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID) und Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$).....	254
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-5 aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle	256
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Asthmakontrolle anhand ACQ-6	258
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthmakontrolle anhand ACQ-6 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des ACQ-6 zur Baseline	261
Tabelle 4-65: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Veränderung des ACQ-6 zur Baseline.....	263
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID) sowie Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-6 \leq 0,75$).....	264
Tabelle 4-67: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID) sowie Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-6 \leq 0,75$).....	266
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle ($ACQ-6 \leq 0,75$)	267
Tabelle 4-69: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle ($ACQ-6 \leq 0,75$).....	270
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-6 aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des ACQ-6 zur Baseline	271
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-6 aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID) und Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-6 \leq 0,75$).....	273
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-6 aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle	275
Tabelle 4-73: Operationalisierung von Asthmasymptomen anhand Patiententagebuch.....	277

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	279
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	281
Tabelle 4-76: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	282
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline (Hübe pro Tag)	283
Tabelle 4-78: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline	284
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline	285
Tabelle 4-80: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline	288
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline	289
Tabelle 4-82: Sensitivitätsanalyse für Ergebnisse für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma sowie Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline	291
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Asthmasymptome aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	292
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Asthmasymptome aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline	294
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Asthmasymptome aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline	295
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Asthmasymptome aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma/-mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline	297
Tabelle 4-87: Operationalisierung von EQ-5D VAS	299
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	299

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Morbidität mittels EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline.....	301
Tabelle 4-90: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline	302
Tabelle 4-91: Operationalisierung von AQLQ(S)+12	304
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für AQLQ(S)+12 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	306
Tabelle 4-93: Ergebnisse für AQLQ(S)+12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline	307
Tabelle 4-94: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für AQLQ(S)+12, Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline.....	311
Tabelle 4-95: Ergebnisse für AQLQ(S)+12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)	314
Tabelle 4-96: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für AQLQ(S)+12, Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID).....	315
Tabelle 4-97: Ergebnisse für AQLQ(S)+12 aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline	316
Tabelle 4-98: Ergebnisse für AQLQ(S)+12 aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)	319
Tabelle 4-99: Operationalisierung von PGIC.....	321
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	322
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn	323
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß PGIC aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn	325
Tabelle 4-103: Operationalisierung von Verträglichkeit	327
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	328
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Patienten mit UE/SUE/UE, die zum Therapieabbruch führten.....	330
Tabelle 4-106: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Verträglichkeit, Patienten mit UE/SUE/UE, die zum Therapieabbruch führten.....	332
Tabelle 4-107: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, UE von besonderem Interesse.....	333
Tabelle 4-108: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für unerwünschte Ereignisse, UE von besonderem Interesse	340

Tabelle 4-109: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$	342
Tabelle 4-110: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für unerwünschte Ereignisse, UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$	348
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, UE, die zum Tod führten sowie Todesfälle aufgrund von UE nach <i>Preferred Term</i>	351
Tabelle 4-112: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Verträglichkeit, UE, die zum Tod führten sowie Todesfälle aufgrund von UE nach <i>Preferred Term</i>	352
Tabelle 4-113: Ergebnisse zur Verträglichkeit aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, UE/SUE sowie UE von besonderem Interesse	354
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt OCS-Dosisreduktion, Studie ZONDA.....	360
Tabelle 4-115: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen, Studie ZONDA (1/2)	363
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen, Studie ZONDA (2/2)	365
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Studie ZONDA	367
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Studie ZONDA	368
Tabelle 4-119: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Studie ZONDA	370
Tabelle 4-120: Ergebnisse der Interaktionstest zum Endpunkt AQLQ(S)+12, Studie ZONDA	372
Tabelle 4-121: Ergebnisse der Interaktionstest zum Endpunkt Verträglichkeit, Studie ZONDA.....	374
Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt OCS-Dosisreduktion, Anteil von Patienten mit $\geq 50\%$ iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle, Studie ZONDA	376
Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt OCS-Dosisreduktion, Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle, Studie ZONDA.....	377
Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt OCS-Dosisreduktion, Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing Schwelle, Studie ZONDA	378
Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Exazerbationen, Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Studie ZONDA	379
Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID), Studie ZONDA	380

Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum, Studie ZONDA	381
Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Verträglichkeit, Unerwünschte Ereignisse, Studie ZONDA	382
Tabelle 4-129: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen, Studie SIROCCO (1/2).....	389
Tabelle 4-130: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen, Studie SIROCCO (2/2).....	392
Tabelle 4-131: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Studie SIROCCO.....	395
Tabelle 4-132: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Studie SIROCCO.....	398
Tabelle 4-133: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Studie SIROCCO	401
Tabelle 4-134: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt EQ-5D VAS, Studie SIROCCO.....	404
Tabelle 4-135: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt AQLQ(S)+12, Studie SIROCCO.....	406
Tabelle 4-136: Ergebnisse der Interaktionstests zu Verträglichkeitsendpunkten, Studie SIROCCO.....	409
Tabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Exazerbationen, Jährliche Exazerbationsraten, Studie SIROCCO	412
Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Exazerbationen, Zeit bis zur ersten Exazerbation, Studie SIROCCO ...	415
Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID), Studie SIROCCO.....	416
Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID), Studie SIROCCO.....	417
Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt AQLQ(S)+12, Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline, Studie SIROCCO.....	418
Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt AQLQ(S)+12, Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID), Studie SIROCCO	419
Tabelle 4-143: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen, Studie CALIMA (1/2)	427
Tabelle 4-144: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen, Studie CALIMA (2/2)	430

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Studie CALIMA	433
Tabelle 4-146: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Studie CALIMA	436
Tabelle 4-147: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Studie CALIMA.....	438
Tabelle 4-148: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt EQ-5D VAS, Studie CALIMA	442
Tabelle 4-149: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt AQLQ(S)+12, Studie CALIMA	444
Tabelle 4-150: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Verträglichkeit, Studie CALIMA	446
Tabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Exazerbationen, Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung, Studie CALIMA..	449
Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Exazerbationen, Jährliche Exazerbationsraten, Studie CALIMA	450
Tabelle 4-153: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Veränderung des ACQ-5 zur Baseline, Studie CALIMA	453
Tabelle 4-154: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Veränderung des ACQ-6 zur Baseline, Studie CALIMA	454
Tabelle 4-155: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID), Studie CALIMA	455
Tabelle 4-156: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum, Studie CALIMA	456
Tabelle 4-157: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline, Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline und Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline, Studie CALIMA	457
Tabelle 4-158: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt EQ-5D VAS, Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline, Studie CALIMA	459
Tabelle 4-159: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt AQLQ(S)+12, Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline, Studie CALIMA	460
Tabelle 4-160: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) (1/2)	473

Tabelle 4-161: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) (2/2)	476
Tabelle 4-162: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA).....	480
Tabelle 4-163: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA).....	483
Tabelle 4-164: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)	486
Tabelle 4-165: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt EQ-5D VAS, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA).....	490
Tabelle 4-166: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt AQLQ(S)+12, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA).....	492
Tabelle 4-167: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Verträglichkeit, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA).....	495
Tabelle 4-168: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)	498
Tabelle 4-169: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Jährliche Exazerbationsraten, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)	499
Tabelle 4-170: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Zeit bis zur ersten Exazerbation, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA).....	501
Tabelle 4-171: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)	503
Tabelle 4-172: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle ($ACQ-5 \leq 0,75$), Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA).....	505
Tabelle 4-173: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID), Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)	506
Tabelle 4-174: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle ($ACQ-6 \leq 0,75$), Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA).....	508
Tabelle 4-175: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Anteil symptom-freier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA).....	509
Tabelle 4-176: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)	510

Tabelle 4-177: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachsenen aufgrund von Asthma/-mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)	511
Tabelle 4-178: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline, BMI, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)	513
Tabelle 4-179: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)	514
Tabelle 4-180: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	548
Tabelle 4-181: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	548
Tabelle 4-182: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	549
Tabelle 4-183: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	549
Tabelle 4-184: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	549
Tabelle 4-185: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	551
Tabelle 4-186: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	552
Tabelle 4-187: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	552
Tabelle 4-188: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	554
Tabelle 4-189: Übersicht der im Dossier dargestellten Endpunkte pro Studie	559
Tabelle 4-190: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	563
Tabelle 4-191: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	584
Tabelle 4-192 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZONDA	609
Tabelle 4-193 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SIROCCO.....	630
Tabelle 4-194 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CALIMA	651
Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ZONDA	673
Tabelle 4-196 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SIROCCO.....	682
Tabelle 4-197 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CALIMA	692

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve: Zeit (Wochen) bis zum Erreichen einer OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg.....	198
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung, Studie ZONDA.....	220
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung, Studie ZONDA	220
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch Hospitalisierung, Studie ZONDA	221
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme, Studie ZONDA.....	221
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Studie ZONDA	222
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung, Studie SIROCCO.....	223
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung, Studie SIROCCO	223
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch Hospitalisierung, Studie SIROCCO.....	224
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme, Studie SIROCCO	224
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Studie SIROCCO.....	225
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung, Studie CALIMA.....	226
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung, Studie CALIMA	226
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation definiert durch Hospitalisierung, Studie CALIMA.....	227
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme, Studie CALIMA.....	227
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Studie CALIMA	228

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Studie ZONDA	249
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Studie SIROCCO	250
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit(Wochen) bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Studie CALIMA.....	251
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Studie ZONDA	268
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Studie SIROCCO	269
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Studie CALIMA.....	270

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACQ	Fragebogen zur Asthmakontrolle (<i>Asthma Control Questionnaire</i>)
ACQ-5	Fragebogen zur Asthmakontrolle mit fünf Einzelangaben (<i>Asthma Control Questionnaire-5</i>)
ACQ-6	Fragebogen zur Asthmakontrolle mit sechs Einzelangaben (<i>Asthma Control Questionnaire-6</i>)
ADA	Anti-Drug-Antikörper (<i>Anti-Drug Antibody</i>)
ANCOVA	<i>Analysis of Covariance</i>
AQLQ(S)+12	Standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren) (<i>Standardized Asthma Quality of Life Questionnaire+12</i>)
ARD	absolute Risikodifferenz
ATS/ERS	<i>American Thoracic Society/European Respiratory Society</i>
Benra	Benralizumab
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CGIC	<i>Clinician Global Impression of Change</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CS	Kortikosteroid (<i>Corticosteroid</i>)
CSR	Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria of Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	<i>Disease-Management-Programm</i>
DRMI	<i>Dropout Reason-based Multiple Imputation</i>
DSMB	<i>Data Safety Monitoring Board</i>
eCRF	elektronisches Fallberichtsformular (<i>Electronic Case Report Form</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)

Abkürzung	Bedeutung
EOT	Studienende (<i>End of Treatment</i>)
ePRO	<i>Electronic Patient-Reported Outcome</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5 Dimensions-5 Levels</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
FEV ₁	Einsekundenkapazität (<i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i>)
FRC	<i>Functional Residual Capacity</i>
FVC	forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HIV	humaner Immundefizienzvirus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	<i>Inspiratory Capacity</i>
ICS	inhalatives Kortikosteroid (<i>Inhaled Corticosteroid</i>)
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
IgE	Immunglobulin E
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPD	individuelle Patientendaten
IWRS/IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
ITT-Population	<i>Intention-To-Treat-Population</i>
IU	<i>International Unit</i>
i.v.	intravenös
J.	Jahre
KI	Konfidenzintervall
k.A.	keine Angabe
L	Liter
LABA	langwirksamer Beta-Agonist (<i>Long-Acting β_2-Agonist</i>)
LAMA	langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist (<i>Long-Acting Muscarinic Antagonist</i>)
LSM	<i>Least Square Means</i>

Abkürzung	Bedeutung
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist (<i>Leukotriene Receptor Antagonist</i>)
MACE	<i>Major Adverse Cardiac Event</i>
MAR	<i>Missing at Random</i>
MCID	<i>Minimal Clinically Important Difference</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MI	Myokardinfarkt
mITT-Population	modifizierte <i>Intention-To-Treat</i> -Population
MMRM	<i>Mixed Model Repeated Measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
OCS	orales Kortikosteroid (<i>Oral Corticosteroid</i>)
OLS	<i>Ordinary-Least-Squares</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
Partial-DRMI	<i>Partial Dropout Reason-based Multiple Imputation</i>
PEF	Lungenfunktion (<i>Peak Expiratory Flow</i>)
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGx	<i>Pharmacogenetic(s)</i>
PK	Pharmakokinetik
PN	prozentualer Anteil des vorhergesagten Normalwertes (<i>Percent of predicted normal value</i>)
post-BD	nach Einnahme eines Bronchodilatators
prä-BD	vor Einnahme eines Bronchodilatators
Q1/Q3	erstes/drittes Quartil
Q4W/Q8W	einmal alle 4 bzw. 8 Wochen
RCT	randomisierte klinische Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RV	<i>Residual Volume</i>
RR	relatives Risiko (<i>Risk Ratio</i>)

Abkürzung	Bedeutung
S2k-Leitlinie	konsensbasierte Leitlinie der Qualitätsstufe 2
SABA	kurzwirksamer Beta-Agonist (<i>Short-acting β_2-Agonist</i>)
SAP	statistischer Analyseplan
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLC	<i>Total Lung Capacity</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with non-randomized Design</i>
TTE	<i>Time-to-Event</i>
μg	Mikrogramm
μL	Mikroliter
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VC	<i>Vital Capacity</i>
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
WPAI/CIQ	<i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire plus Classroom Impairment Questions</i>
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Es wird der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Benralizumab als *Add-On*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus lang wirksamer Beta-Agonisten (LABA) unzureichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zVT bewertet.

Patientenpopulation

Bei der Patientenpopulation handelt es sich um erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zu betrachtende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist dabei:

- eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und der LABA
 - mit Tiotropium und ggf. kurzzeitigem Einsatz von oralen Kortikosteroiden (OCS) in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie *oder*
 - ggf. mit Omalizumab (nur bei Immunglobulin E-(IgE)-vermittelter Pathogenese des Asthmas) und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie *oder*
 - ggf. mit kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie.

Endpunkte

Es werden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit* herangezogen. Endpunkte der Nutzendimension *Mortalität* wurden in den zugrundeliegenden Studien dieses Dossiers nicht explizit erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension *Verträglichkeit*. Die im Dossier dargestellten operationalisierten, patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-1 aufgeführt.

Tabelle 4-1: Übersicht der im Dossier dargestellten Endpunkte pro Studie

Nutzendimension	Endpunkte
ZONDA	
<i>Mortalität</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht erhoben; Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension <i>Verträglichkeit</i> adressiert
<i>Morbidität</i>	<ul style="list-style-type: none"> • OCS-Dosisreduktion <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis</i> <ul style="list-style-type: none"> - Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle - Kategorisierung der prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle ○ <i>Absolute Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle</i> ○ <i>Anteil Patienten mit:</i> <ul style="list-style-type: none"> - 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle - $\geq 50\%$iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle ○ <i>OCS-Reduktion unter Cushing-Schwelle (tägliche Dosis $\leq 5,0$ mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle</i> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg - Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle - Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle • Exazerbationen <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Anteil Patienten mit:</i> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung) - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung) ○ <i>Jährliche Exazerbationsraten:</i> <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung ○ <i>Zeit bis zur ersten Exazerbation:</i> <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung

Nutzendimension	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> • Asthmakontrolle anhand ACQ-5 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des ACQ-5 zur Baseline</i> ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID)</i> ○ <i>Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$)</i> ○ <i>Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)</i> • Asthmakontrolle anhand ACQ-6 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des ACQ-6 zur Baseline</i> ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID)</i> ○ <i>Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 $\leq 0,75$)</i> ○ <i>Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$)</i> • Asthmasymptome anhand Patiententagebuch <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum</i> ○ <i>Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline</i> ○ <i>Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline</i> ○ <i>Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline</i> ○ <i>Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline</i>
<i>Lebensqualität</i>	<ul style="list-style-type: none"> • AQLQ(S)+12 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline</i> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtscore - Einschränkungen der Aktivität - Umwelteinflüsse - Emotionale Verfassung - Symptome ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)</i>
<i>Verträglichkeit</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Verträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>UE</i> ○ <i>SUE</i> ○ <i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i> ○ <i>UE von besonderem Interesse</i> ○ <i>UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$</i> ○ <i>UE, die zum Tod führten</i>
SIROCCO/CALIMA	
<i>Mortalität</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht erhoben; Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension <i>Verträglichkeit</i> adressiert
<i>Morbidität</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Exazerbationen <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Anteil Patienten mit:</i> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung) - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung)

Nutzendimension	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Jährliche Exazerbationsraten:</i> <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung ○ <i>Zeit bis zur ersten Exazerbation:</i> <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung ● Asthmakontrolle anhand ACQ-5 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des ACQ-5 zur Baseline</i> ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID)</i> ○ <i>Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$)</i> ○ <i>Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle ($ACQ-5 \leq 0,75$)</i> ● Asthmakontrolle anhand ACQ-6 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des ACQ-6 zur Baseline</i> ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID)</i> ○ <i>Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-6 \leq 0,75$)</i> ○ <i>Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle ($ACQ-6 \leq 0,75$)</i> ● Asthmasymptome anhand Patiententagebuch <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum</i> ○ <i>Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline</i> ○ <i>Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline</i> ○ <i>Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline</i> ○ <i>Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline</i> ● EQ-5D VAS <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline</i>
<i>Lebensqualität</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● AQLQ(S)+12 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline</i> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtscore - Einschränkungen der Aktivität - Umwelteinflüsse - Emotionale Verfassung - Symptome ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)</i>

Nutzendimension	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> • PGIC <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn</i>
<i>Verträglichkeit</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Verträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>UE</i> ○ <i>SUE</i> ○ <i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i> ○ <i>UE von besonderem Interesse</i> ○ <i>UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$</i> ○ <i>UE, die zum Tod führten</i>
<p>ACQ-5/6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5/6 Einzelangaben; AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); EQ-5D: EuroQol-5D; OCS: orales Kortikosteroid; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Studientypen

Bei den zugrundeliegenden Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, kontrollierte dreiarmlige Phase-III-Studien. Gemäß Protokoll waren in den Studien patientenindividuelle Anpassungen der Asthmaerhaltungstherapie im Verlauf der Studie dann möglich und haben stattgefunden, wenn diese vom Prüfarzt als medizinisch notwendig erachtet wurden (Tabelle 4-18, Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20).

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen waren interne Informationssysteme und Datenbanken von AstraZeneca. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in *Cochrane Clinical Trials* durchgeführt. Zudem wurden zur Identifikation von relevanten Studien die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien gemäß der Fragestellung wurden folgende Ein-/Ausschlusskriterien festgelegt.

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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend	Zugelassene Population gemäß Fachinformation von Benralizumab [1]
Intervention^a	Benralizumab	Intervention abweichend	Benralizumab ist das im Rahmen dieses Dossiers zu bewertende Arzneimittel
Vergleichstherapie^a	Eine patientenindividuelle Therapieeskalation (<i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie) der hochdosierten ICS und der LABA mit Tiotropium und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis <i>oder</i> ggf. mit Omalizumab (nur bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas) und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis <i>oder</i> ggf. mit kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis	Vergleichstherapie abweichend	Erfüllung der Anforderungen für eine zweckmäßige Vergleichstherapie nach § 6 VerfO (siehe Modul 3); Relevanz für den Versorgungsalltag; Als Standardtherapie im <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA)-Report und der S2k-Leitlinie [2, 3]
Endpunkte^b	Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung der: <i>Mortalität</i> <i>Morbidität</i> <i>Lebensqualität</i> <i>Verträglichkeit</i>	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der <i>Mortalität</i> , <i>Morbidität</i> , <i>Lebensqualität</i> oder <i>Verträglichkeit</i> verwendet werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Absatz 2 VerfO
Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Gemäß § 5 Absatz 3 VerfO
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Da es sich bei schwerem Asthma um eine chronische Erkrankung handelt, wird – wie in vergleichbaren Anwendungsgebieten – für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet [4, 5].

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. narrativer Review, <i>Letter</i> , Editorial, Errata, <i>Note</i> , Konferenz-Abstract oder <i>-Paper</i> , <i>Short Survey</i> , unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.
GINA: <i>Global Initiative for Asthma</i> ; ICS: inhalatives Kortikosteroid; IgE: Immunglobulin E; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; OCS: orales Kortikosteroid; S2k-Leitlinie: konsensbasierte Leitlinie der Qualitätsstufe 2; VerfO: Verfahrensordnung Quelle: [1-5]			

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Auf Studienebene flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung von Studienteilnehmern und Prüfarzt sowie Verzerrungen bei der Berichterstattung und das Vorhandensein anderer verzerrender Aspekte, in die Beurteilung ein. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im Registerbericht und in den Publikationen zu den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA verglichen. Um weitere Verzerrungen zu identifizieren wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und die Durchführung der Methodik, auch von Interimsanalysen und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu, wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung als „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte, welche die Grundaussage der Ergebnisse beeinflussen und verändern könnten, vorhanden waren.

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u.a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten (*Intention-to-treat*-(ITT)-Prinzip), Berichterstattung und zu weiteren potenziell verzerrenden Punkten berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für Verzerrungen, welche die Grundaussage der Ergebnisse beeinflussen und verändern könnten, vorliegen.

Die eingeschlossenen Studien wurden anhand des CONSORT-Statement 2010 für jede Studie getrennt (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flowchart dargestellt (Anhang 4-E). Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Bewertungsgrundlage bildeten der Studienbericht und das Studienprotokoll der jeweiligen Studie.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Einzelstudien wurden einander gegenübergestellt. Hierzu wurden die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen patientenrelevanten Endpunkte den in der Verfahrensordnung vorgegebenen Nutzendimensionen (*Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität*, *Verträglichkeit*) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben (Abschnitt 4.2.5.2). Ergänzend wurden Ergebnisse von Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt (Abschnitt 4.2.5.5). Zudem wurde eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA im Rahmen einer Meta-Analyse durchgeführt (Abschnitt 4.2.5.3).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA bilden die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Benralizumab als *Add-On*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist [1].

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Benralizumab erfolgte in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit*. Diese wurden anhand der patientenrelevanten Studienendpunkte operationalisiert. Die Nutzendimension *Mortalität* wurde in den zugrundeliegenden Studien dieses Dossiers nicht erhoben, sodass ihre Darstellung entfällt. Die Dokumentation von Todesfällen wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse festgehalten (Abschnitt 4.3.1).

Zielpopulation gemäß deutscher Versorgungsrealität

Die Zielpopulation im vorliegenden Dossier entspricht gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist. In der Versorgungsrealität bedeutet dies, dass Benralizumab entsprechend der gängigen nationalen sowie internationalen Leitlinienempfehlungen insbesondere bei Patienten eingesetzt wird, die bereits eine langjährige Krankheitsgeschichte mit fortwährender unzureichender Asthmakontrolle aufweisen und bei denen patientenindividuelle Therapieanpassungen bis zur höchsten Stufe des GINA-Schemas erfolgt sind (Stufe 5). Entsprechend der aktuellen konsensbasierten Leitlinie der Qualitätsstufe 2 (S2k-Leitlinie) zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma gilt, dass eine *Add-On*-Erhaltungstherapie mit LAMA (Tiotropium) keine zwingende Voraussetzung für den Einsatz von monoklonalen Antikörpern (mAB) bei schwerem Asthma darstellt, jedoch ein entsprechender Therapieversuch vorab angestrebt werden sollte [2]. Die in dieser aktuellen Leitlinie zusammengefassten Empfehlungen der Fachgesellschaften wurden in der deutschen Versorgungsrealität bereits regelmäßig umgesetzt [6]. Daher ergibt sich für die Zukunft, dass Benralizumab voraussichtlich insbesondere bei Patienten eingesetzt werden wird, die zusätzlich zu ihrer Therapie mit hochdosierten ICS plus LABA ggf. LAMA (Tiotropium) und/oder OCS als *Add-On*-Erhaltungstherapie – je nachdem sogar in Kombination mit noch weiteren Erhaltungstherapien – erhalten. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand von Ergebnissen zu dieser, in der Versorgungsrealität relevanten, Population.

Wie im Folgenden weiter ausgeführt, ermöglicht die im Dossier präsentierte Datenbasis basierend auf einer mITT-Population den Vergleich von Benralizumab mit der vom G-BA definierten zVT.

mITT-Population

Für die Analyse der Studie ZONDA wird die modifizierte ITT (mITT)-Population herangezogen. Die mITT-Population umfasst Patienten der ITT-Population, bei denen Anforderungen bzgl. der Intervention sowie der Patientencharakteristika gemäß deutscher Zulassung erfüllt wurden. Dementsprechend wurde der Behandlungsarm mit vierwöchiger Gabe von Benralizumab aus der Analyse ausgeschlossen. Zusätzlich wurden bei der Definition der mITT-Population nur Patienten berücksichtigt, die für eine Therapie im Sinne der erwarteten Versorgungsrealität infrage kommen. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ZONDA umfasst die mITT-Population ausschließlich Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, bei denen eine OCS-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA-Schemas zusätzlich zu ihrer Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA nötig ist, um die bestehende Symptomkontrolle der Patienten zu erhalten. Dabei war die Hochdosis von ICS entsprechend der GINA-Empfehlungen und gemäß lokaler Bestimmungen definiert [3]. Zur Bewertung einer möglichen Verzerrung aufgrund von Protokollabweichungen im Studienverlauf wurde ein konservativer Ansatz gewählt, indem im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse Protokollabweicher aus der Analyse ausgeschlossen wurden (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.3.1.2.1).

Für die Studien SIROCCO und CALIMA wurden ebenfalls die mITT-Populationen zur Auswertung der Daten herangezogen. Die mITT-Population umfasst dabei jeweils randomisierte Patienten der primären Population (hochdosierte ICS/LABA, ≥ 300 Eosinophile/ μL), bei denen die Anforderungen bzgl. Intervention sowie der Patientencharakteristika gemäß deutscher Zulassung erfüllt wurden. Die Hochdosis von ICS war entsprechend der GINA-Empfehlungen und gemäß lokaler Bestimmungen definiert [3]. Dementsprechend wurde der Behandlungsarm mit vierwöchiger Gabe von Benralizumab ebenso wie Patienten ohne Hochdosis von ICS aus der Analyse ausgeschlossen. Zusätzlich wurden bei der Definition der mITT-Population nur Patienten berücksichtigt, die für eine Therapie im Sinne der erwarteten Versorgungsrealität infrage kommen. Daher umfasst die mITT-Population für die Studien SIROCCO und CALIMA Patienten, welche bereits zur Baseline zusätzlich zu ihrer Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA mindestens eine *Add-On*-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA-Schemas erhalten (OCS, LAMA (Tiotropium) oder beide).

Zudem erfolgte die Darstellung und Beschreibung der Ergebnisse einer Meta-Analyse, die auf Basis von IPD die Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA zusammenfasst (Abschnitt 4.2.5.3 und Abschnitt 4.3.1).

Umsetzung der zVT

Die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet von Benralizumab lautet:

- eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und der LABA
 - mit Tiotropium und ggf. kurzzeitigem Einsatz von oralen Kortikosteroiden (OCS) in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie *oder*
 - ggf. mit Omalizumab (nur bei Immunglobulin E-(IgE)-vermittelter Pathogenese des Asthmas) und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie *oder*
 - ggf. mit kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie.

Für Patienten, die trotz einer Therapie mit hochdosierten ICS plus LABA unzureichend kontrolliert sind, d.h. eine Therapie der höchsten Eskalationsstufe (Stufe 5) gemäß GINA-Behandlungsschema benötigen, existieren nur wenige Therapiealternativen. In dieser Patientenpopulation sind Tiotropium und OCS in der Versorgungsrealität die relevanten Therapiealternativen im Rahmen der zVT. Jedoch ist zu beachten, dass eine patientenindividuelle OCS-Erhaltungstherapie aufgrund der damit assoziierten erheblichen Nebenwirkungen (z.B. Sehverlust, Osteoporose, steroidinduzierter Diabetes) nicht zwingend für alle Patienten infrage kommt [7] und auch nur als letzte Therapieoption empfohlen wird [3].

Im Zuge der langjährigen Krankheitsgeschichte mit fortwährender unzureichender Asthmakontrolle erfolgten bei den Patienten im Anwendungsgebiet bereits umfangreiche patientenindividuelle Therapieeskalationen bis zur höchsten Stufe des GINA-Schemas (Stufe 5). In der Versorgungsrealität erhalten die Patienten der Zielpopulation für Benralizumab gemäß etablierter Behandlungsschemata zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA ggf. LAMA (Tiotropium) und/oder eine OCS-Erhaltungstherapie.

In dieser sehr spezifischen Zielpopulation sind die zur Behandlung des schweren eosinophilen unzureichend kontrollierten Asthmas relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft und im Rahmen der zVT nur noch begrenzte Therapieanpassungen auf patientenindividueller Basis möglich. Gemäß Protokoll waren patientenindividuelle Anpassungen der Asthmaerhaltungstherapie in den, der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA, im Verlauf der Studie dann möglich und haben dementsprechend auch dann stattgefunden, wenn diese vom Prüfarzt als medizinisch notwendig erachtet wurden. Sämtliche Anpassungen der Erhaltungstherapie im Studienverlauf wurden im elektronischen Fallberichtsformular (eCRF) dokumentiert (vgl. detaillierte Auswertung Tabelle 4-18, Tabelle 4-19, Tabelle 4-20). Die im Rahmen dieser Studien, in den beiden Behandlungsgruppen in einem unterschiedlichen Ausmaß, vorgenommenen Therapieanpassungen spiegeln die medizinische Reaktion auf die unterschiedliche Qualität der Symptomkontrolle unter Benralizumab bzw. der zVT wider (beliebige Dosiserhöhung oder Medikation neu begonnen (Benralizumab-Arm vs. zVT-Arm): ZONDA: 8,2% vs. 21,3%; SIROCCO: 3,3% vs. 10,9%; CALIMA: 4,5% vs. 14,0%).

Aus den vorgenannten Gründen wurde die zVT in der, diesem Nutzendossier zugrundeliegenden, Population adäquat adressiert. Dementsprechend wird die Kontrollgruppe innerhalb der mITT-Population als zVT-Arm bezeichnet.

Im Rahmen des Zuschnitts der in der Versorgung relevanten Zielpopulation (Patienten mit ggf. LAMA (Tiotropium) und/oder OCS-Erhaltungstherapie zusätzlich zur Basistherapie) sind die in der Versorgungsrealität relevanten Therapieoptionen LAMA (Tiotropium) und OCS patientenindividuell eingesetzt worden. Daher ist die vorliegende Datenbasis adäquat, um den Zusatznutzen von Benralizumab im Anwendungsgebiet Asthma abschließend zu bewerten.

Mortalität

Ergebnisse zu Endpunkten der Nutzendimension *Mortalität* wurden in den zugrundeliegenden Studien dieses Dokuments (ZONDA, SIROCCO und CALIMA) nicht explizit erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension *Verträglichkeit*.

Morbidität

OCS-Dosisreduktion

Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis

Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Im Hinblick auf die prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis zur Baseline zeigte sich ein statistisch signifikanter medianer Hodges-Lehman Behandlungsunterschied von 37,50% ([95%-KI: 20,80; 50,00]; $p < 0,001$) zwischen den Behandlungsgruppen. Dementsprechend konnte die mediane tägliche OCS-Dosis bei Behandlung mit Benralizumab um 75% reduziert werden. Im zVT-Arm hingegen war lediglich eine 25%ige Reduktion möglich. Gleichzeitig wurde die Erhaltung der individuellen Asthmakontrolle sichergestellt.

Kategorisierung der prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nach *Kategorisierung der prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosis zur Baseline bei gleichzeitiger Erhaltung der Asthmakontrolle* (Proportional Odds Ratio [95%-KI]: 4,00 [2,15; 7,43]; $p < 0,001$) zugunsten von Benralizumab. Insgesamt zeigten 37% der Studienteilnehmer, die mit Benralizumab behandelt wurden, eine (fast) vollständige OCS-Reduktion von 90% bis 100%. Bei Behandlung mit der zVT erreichten dieses Ziel nur 12% der Studienteilnehmer. Auch in der Kategorie der 75%igen bis <90%igen Reduktion war der Anteil von Studienteilnehmern im Benralizumab-Arm mit 13,7% gegenüber der Kontrollgruppe mit 8,0% deutlich größer. Zudem war der Anteil von Studienteilnehmern, die keine Veränderung erreichten oder eine etwaige Erhöhung ihrer täglichen OCS-Dosis benötigten, im Benralizumab-Arm mit 20,5% wesentlich geringer als der Anteil von Studienteilnehmern im zVT-Arm mit 46,7%.

Absolute OCS-Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Hinsichtlich der absoluten OCS-Reduktion zeigte sich eine LSM-Differenz der absoluten Veränderungen zur Baseline von 5,02 mg ([95%-KI: 2,90; 7,13]; $p < 0,001$). Dies stellt einen statistisch signifikanten Vorteil für eine Behandlung mit Benralizumab dar. Dabei zeigten die Studienteilnehmer im Benralizumab-Arm im Vergleich zur Baseline eine mittlere Dosisreduktion von 7,92 mg, während im zVT-Arm eine mittlere Dosisreduktion von 2,90 mg bei den Studienteilnehmern dokumentiert wurde. Gleichzeitig wurde die Erhaltung der individuellen Asthmakontrolle sichergestellt.

*Responder-Analysen: OCS-Reduktion**Anteil Patienten mit 100%iger oder mit $\geq 50\%$ iger Reduktion der OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle*

Es zeigte sich für den Anteil von Patienten mit 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Erhaltung der individuellen Asthmakontrolle ein statistisch signifikanter und deutlich ausgeprägter Vorteil von Benralizumab gegenüber der zVT (OR [95%-KI]: 4,51 [1,57; 12,94]; $p=0,005$). Von den Patienten, die eine Behandlung mit Benralizumab erhielten, konnten 30,1% ihre Therapie mit OCS innerhalb der Behandlungszeit komplett absetzen. Dieses Ziel erreichten nur 10,7% der Patienten, die mit der zVT behandelt wurden. Zudem zeigte sich für die relevante Patientenpopulation, die aufgrund ihrer Startdosis (optimierte tägliche OCS-Dosis zur Baseline von $\leq 12,5$ mg) und des festen Titrationsschemas im Studienverlauf überhaupt eine 100%ige Reduktion der täglichen OCS-Dosis erreichen konnte, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von besonders hohem Ausmaß zugunsten der Therapie mit Benralizumab (OR [95%-KI]: 4,57 [1,61; 12,96]; $p=0,004$). In dieser relevanten Patientenpopulation konnten sogar 52,4% der Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, komplett auf eine Therapie mit OCS verzichten. Unter Behandlung mit der zVT war dies nur bei 19,0% der Patienten möglich. Auch für den Anteil der Patienten mit einer $\geq 50\%$ igen Reduktion der OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 3,24 [1,64; 6,38]; $p<0,001$) zugunsten des Benralizumab-Arms (65,8% vs. 37,3%) dokumentiert werden.

*OCS-Reduktion unter Cushing-Schwelle (tägliche Dosis $\leq 5,0$ mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle**Anteil Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg*

Es zeigte sich hinsichtlich des Anteils von Patienten mit einer finalen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg, dass unter Behandlung mit Benralizumab ein deutlich größerer Anteil der Patienten im Studienverlauf eine tägliche OCS-Dosis unterhalb der sog. Cushing-Schwelle von 7,5 mg erreichen konnte (58,9%) als unter Therapie mit der zVT (33,3%) (OR [95%-KI]: 3,23 [1,57; 6,67]; $p=0,001$).

Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten des Benralizumab-Arms in Hinblick auf die Zeit bis zum dauerhaften Unterschreiten der Cushing-Schwelle von 7,5 mg, d.h. einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg (HR [95%-KI]: 2,79 [1,67; 4,65]; $p < 0,001$). Demzufolge war die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer dauerhaften täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg innerhalb des betrachteten Studienzeitraumes für Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, deutlich höher als für Patienten, welche die zVT erhielten. Dabei betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von dauerhaft $\leq 5,0$ mg für die Patienten unter Benralizumab 111 Tage, während die mediane Zeit bis zum dauerhaften Unterschreiten der Cushing-Schwelle für den zVT-Arm bis zum Beobachtungsende nicht erreicht worden war. Die frühe zeitliche Trennung der Behandlungsgruppen bzgl. der Anzahl an Patienten unter Risiko, ersichtlich aus der Kaplan-Meier-Kurve, unterstützt die Ergebnisse und zeigt einen deutlichen Vorteil der Therapie mit Benralizumab gegenüber der zVT.

Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle

Auch für die kumulierte Anzahl an Tagen mit einer täglichen OCS-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Benralizumab (LSM-Differenz [95%-KI]: 35,80 [17,42; 54,18]; $p < 0,001$). An rund 85 Tagen innerhalb der Behandlungsdauer von 28 Wochen benötigten die Patienten unter Benralizumab eine tägliche OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg. Im zVT-Arm war die Anzahl an Tagen mit rund 49 Tagen vergleichsweise niedrig.

Exazerbationen

Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation

Es zeigte sich sowohl in den Studien SIROCCO und CALIMA bzgl. des Anteils von Patienten mit mindestens einer Exazerbation (schwere Exazerbationen *definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung*; SIROCCO: OR [95%-KI]: 0,25 [0,11; 0,60]; $p = 0,002$; CALIMA: OR [95%-KI]: 0,18 [0,07; 0,50]; $p < 0,001$; Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 0,22 [0,12; 0,40]; $p < 0,001$; ZONDA: OR [95%-KI]: 0,23 [0,11; 0,49]; $p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten des Benralizumab-Arms. Durch die Behandlung mit Benralizumab erlitten somit wesentlich weniger Patienten schwere Exazerbationen als mit der zVT.

Jährliche Exazerbationsraten

Bezüglich der Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate (schwere Exazerbationen *definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung*) zeigten sich ebenfalls in allen Studien statistisch signifikante Vorteile für Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden (SIROCCO: *Rate Ratio* [95%-KI]: 0,28 [0,16; 0,50]; $p < 0,001$; CALIMA: *Rate Ratio* [95%-KI]: 0,48 [0,27; 0,87]; $p = 0,015$; Meta-Analyse: *Rate Ratio* [95%-KI]: 0,34 [0,23; 0,52]; $p < 0,001$; ZONDA: *Rate Ratio* [95%-KI]: 0,29 [0,17; 0,51]; $p < 0,001$). Damit senkt die Behandlung mit Benralizumab die jährliche Rate von schweren Exazerbationen.

Zeit bis zur ersten Exazerbation

Es zeigte sich in den Studien SIROCCO und CALIMA, in der zugehörigen Meta-Analyse sowie in der Studie ZONDA, dass Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden, ein statistisch signifikant geringeres Risiko für das Erleiden von schweren Exazerbationen im Behandlungszeitraum aufwiesen (*Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung*; SIROCCO: HR [95%-KI]: 0,36 [0,20; 0,64]; $p < 0,001$; CALIMA: HR [95%-KI]: 0,40 [0,22; 0,74]; $p = 0,004$; Meta-Analyse: HR [95%-KI]: 0,34 [0,22; 0,51]; $p < 0,001$; ZONDA: HR [95%-KI]: 0,32 [0,18; 0,59]; $p < 0,001$). Zudem unterstützen die Verläufe der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven die obigen Ergebnisse. Die Kaplan-Meier-Kurven trennen sich frühzeitig und öffnen sich im weiteren Studienverlauf. Hierdurch zeigt sich konstant über den Behandlungszeitraum ein Vorteil der Behandlung mit Benralizumab in Bezug auf das Risiko, im Studienverlauf eine erste Asthmaexazerbation zu erleiden.

Asthmakontrolle anhand ACQ-5

Veränderung des ACQ-5 zur Baseline

Für die Studie CALIMA sowie die meta-analytische Zusammenfassung der patientenindividuellen Daten zeigte sich für die Verbesserung der Asthmakontrolle, abgebildet durch die Veränderung des ACQ-5 Scores zur Baseline, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Benralizumab (CALIMA: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,75 [-1,25; -0,24]; $p = 0,004$; Meta-Analyse: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,49 [-0,82; -0,17]; $p = 0,003$). Die Ergebnisse der Studie SIROCCO zeigen einen numerischen Vorteil für die Therapie mit Benralizumab und stützen damit das Ergebnis der Meta-Analyse. Auch in der Studie ZONDA wurde unter Behandlung mit Benralizumab eine signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle im Vergleich zur zVT erreicht (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,61 [-0,96; -0,27]; $p < 0,001$).

*Responder-Analysen: Verbesserung des ACQ-5**Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5*

Im Hinblick auf den Anteil von Patienten, welche eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 von $\geq 0,5$ Punkten (*Minimal Clinically Important Difference*; MCID) erreichten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Benralizumab. Dies war sowohl für die Studie CALIMA (OR [95%-KI]: 3,09 [1,09; 8,72]; $p=0,034$), als auch für die Meta-Analyse (OR [95%-KI]: 2,27 [1,24; 4,17]; $p=0,008$) der Fall. Die Ergebnisse der Studie SIROCCO zeigen einen numerischen Vorteil für die Therapie mit Benralizumab und stützen damit das Ergebnis der Meta-Analyse. Die entsprechende Auswertung in der Studie ZONDA belegte ebenfalls den Vorteil Benralizumabs gegenüber der zVT (OR [95%-KI]: 2,08 [1,01; 4,32]; $p=0,048$). Des Weiteren erreichte ein höherer Anteil von Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, zum Behandlungsende eine gute Asthmakontrolle und damit ein zentrales Therapieziel für das Management von schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma. In der Studie CALIMA zeigte sich zu Behandlungsende eine statistisch signifikant häufigere gute Asthmakontrolle im Benralizumab-Arm als im zVT-Arm (OR [95%-KI]: 4,12 [1,13; 14,99]; $p=0,032$). Für die Studie SIROCCO sowie die Meta-Analyse lag ein numerischer Vorteil zugunsten Benralizumabs im Vergleich zur zVT vor. Die Ergebnisse der Studie ZONDA bekräftigten mit einem statistisch signifikanten Ergebnis zugunsten Benralizumabs (OR [95%-KI]: 4,48 [1,61; 12,49]; $p=0,004$), dass in der Gesamtschau unter Therapie mit Benralizumab mehr Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Asthmakontrolle bzw. eine gute Asthmakontrolle erreichten, als Patienten unter Therapie mit der zVT.

Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)

Es zeigte sich in der Studie CALIMA für Patienten unter Therapie mit Benralizumab im Vergleich zur zVT eine statistisch signifikante und beinahe fünffach höhere Wahrscheinlichkeit im betrachteten Behandlungszeitraum eine gute Asthmakontrolle zu erreichen (HR [95%-KI]: 4,95 [1,55; 15,74]; $p=0,007$). Dieser Behandlungsvorteil von Benralizumab im Vergleich zur zVT war auch in der Meta-Analyse statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 2,28 [1,20; 4,32]; $p=0,012$). Die Ergebnisse der Studie SIROCCO zeigten in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer dauerhaft guten Asthmakontrolle einen numerischen Vorteil zugunsten von Benralizumab. Auch die Ergebnisse der Studie ZONDA stützen die insgesamt abzuleitende Aussage, dass unter einer Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT eine höhere Wahrscheinlichkeit bestand, im Studienverlauf eine gute Asthmakontrolle zu erreichen (HR [95%-KI]: 4,18 [1,80; 9,72]; $p<0,001$).

Asthmakontrolle anhand ACQ-6

Veränderung des ACQ-6 zur Baseline

Die Ergebnisse zur *Veränderung des ACQ-6 zur Baseline* unterstützen studienübergreifend die bereits dargestellten Ergebnisse der entsprechenden Auswertung auf Basis des ACQ-5. Eine Behandlung mit Benralizumab führte im Vergleich zur zVT zu einer verbesserten Asthmakontrolle (CALIMA: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,79 [-1,24; -0,33]; $p < 0,001$; Meta-Analyse: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,51 [-0,81; -0,20]; $p = 0,001$; SIROCCO: numerischer Vorteil Benralizumabs vs. zVT; ZONDA LSM-Differenz [95%-KI]: -0,58 [-0,91; -0,25]; $p < 0,001$).

Responder-Analysen: Verbesserung des ACQ-6

Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6

Die Ergebnisse zum Anteil von Patienten mit Verbesserungen des ACQ-6 unterstützen studienübergreifend die bereits dargestellten Ergebnisse der entsprechenden Auswertungen auf Basis des ACQ-5. Eine Behandlung mit Benralizumab führt im Vergleich zur zVT bei mehr Patienten zu einer klinisch relevanten Verbesserung des ACQ-6 von $\geq 0,5$ Punkten (MCID) (CALIMA: OR [95%-KI]: 3,91 [1,36; 11,22]; $p = 0,011$; Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 2,52 [1,37; 4,64]; $p = 0,003$; SIROCCO und ZONDA: numerischer Vorteil Benralizumabs vs. zVT) bzw. zu einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$; CALIMA: OR [95%-KI]: 4,61 [1,21; 17,60]; $p = 0,025$; Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 2,17 [1,02; 4,62]; $p = 0,044$; SIROCCO: numerischer Vorteil Benralizumabs vs. zVT; ZONDA: OR [95%-KI]: 4,19 [1,56; 11,29]; $p = 0,005$).

Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$)

Die Ergebnisse zum Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$)* unterstützen studienübergreifend die bereits dargestellten Ergebnisse der entsprechenden Auswertung auf Basis des ACQ-5. Bei einer Behandlung mit Benralizumab ist die Wahrscheinlichkeit im Behandlungszeitraum eine dauerhaft gute Asthmakontrolle zu erreichen höher als unter einer Behandlung mit der zVT (CALIMA: HR [95%-KI]: 5,06 [1,59; 16,13]; $p = 0,006$; Meta-Analyse: HR [95%-KI]: 2,36 [1,26; 4,43]; $p = 0,008$; SIROCCO: numerischer Vorteil Benralizumabs vs. zVT; ZONDA: HR [95%-KI]: 3,88 [1,74; 8,63]; $p < 0,001$).

Asthmasymptome anhand Patiententagebuch

Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum

Es zeigte sich hinsichtlich der Evaluierung des Anteils symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum in der Studie CALIMA ein statistisch signifikanter (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,19 ([0,06; 0,32]; p=0,006) und in der Studie SIROCCO ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Benralizumab. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die Meta-Analyse. Auch hier wiesen Patienten unter Therapie mit Benralizumab einen größeren Anteil von symptomfreien Tagen gegenüber der zVT auf (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,11 [0,01; 0,20]; p=0,025). Auch die Ergebnisse der Studie ZONDA unterstützen diese Aussage (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,13 ([0,03; 0,22]; p=0,012). Zudem zeigte sich, dass der Anteil symptomfreier Tage pro Patient unter Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT in den Studien CALIMA (31% vs. 14% symptomfreie Tage) und ZONDA (24% vs. 14% symptomfreie Tage) ungefähr doppelt so hoch war.

Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline

Es zeigte sich für die Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline in der Studie CALIMA ein statistisch signifikanter (CALIMA: LSM-Differenz [95%-KI]: -2,00 [-3,25; -0,75]; p=0,002) und in der Studie SIROCCO ein numerischer Vorteil von Benralizumab gegenüber der zVT (SIROCCO: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,57 [-1,86; 0,73]; p=0,391). Zudem zeigte sich ein gleichgerichteter und statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Meta-Analyse (LSM-Differenz [95%-KI]: -1,32 [-2,23; -0,42]; p=0,004). Vergleichbare Ergebnisse wurden in der Studie ZONDA erzielt (LSM-Differenz [95%-KI]: -1,41 ([95%-KI: -2,47; -0,35]; p=0,010). Auch hier zeigte sich, dass Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden, seltener auf Notfallmedikationen angewiesen und damit nach Protokoll seltener von akuten Asthmasymptomen betroffen waren, als Patienten, die die zVT erhielten.

Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline

In der Studie CALIMA zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Benralizumab und zwar sowohl bei der Auswertung des *Gesamtscores* (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,66 [-1,08; -0,24]; p=0,002), als auch jeweils des *Tages-* (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,42 ([95%-KI: -0,65; -0,19]; p<0,001) oder des *Nachtscores* (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,28 ([95%-KI: -0,49; -0,06]; p=0,011). Die Ergebnisse der Meta-Analyse stützen diese Aussage, da auch hier gezeigt wurde, dass die Asthmasymptome unter Behandlung mit Benralizumab stärker verringert werden konnten als bei einer Behandlung mit der zVT, wobei der Vorteil Benralizumabs bzgl. *Gesamtscore* (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,36 [-0,65; -0,07]; p=0,014) und *Tagesscore* (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,24 [-0,39; -0,08]; p=0,002) statistisch signifikant ist. In der Studie SIROCCO und der Studie ZONDA konnte im Vergleich zu einer Behandlung mit der zVT für den jeweiligen *Gesamtscore* ein leichter numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Benralizumab dokumentiert werden, welcher sich jeweils auf die einzelnen Scores (*Tages-* und *Nachtscore*) aufteilte.

Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma/-mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline

In der Studie CALIMA zeigte sich für die *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Benralizumab-Arms (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,12 [-0,25; -0,00]; p=0,047). Die weiteren Auswertungen (Studie SIROCCO, Meta-Analyse, Studie ZONDA) zu diesem Endpunkt ergaben keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Aussage konnte für die *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma* studienübergreifend getroffen werden.

EQ-5D VAS*Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline*

In den Studien SIROCCO und CALIMA zeigten die Ergebnisse der visuellen Analogskala zwar eine Verbesserung des Gesundheitszustandes der Studienteilnehmer beider Behandlungsgruppen, jedoch ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zur zVT. Diese numerische Verbesserung konnte auch im Rahmen der Meta-Analyse beobachtet werden, doch auch hier lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Fazit Morbidität

Hinsichtlich der Morbidität ergaben sich im Vergleich zu einer Behandlung mit der zVT statistisch signifikante Vorteile für eine Behandlung mit Benralizumab. Für Patienten, die auf eine OCS-Erhaltungstherapie angewiesen sind (Studie ZONDA), hat eine Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT eine klinisch relevante und statistisch signifikant höhere absolute Reduktion der täglichen OCS-Dosis ermöglicht. Gleichzeitig konnten Patienten im Benralizumab-Arm ihre tägliche OCS-Dosis deutlich häufiger vollständig absetzen. In der relevanten Population der Patienten, die aufgrund ihrer Startdosis und des festen Titrationsschemas überhaupt für eine 100%ige Reduktion ihrer täglichen OCS-Dosis infrage kamen, konnten mehr als die Hälfte der Patienten im Benralizumab-Arm vollständig auf eine OCS-Erhaltungstherapie verzichten (52,4% vs. 19,0%). Auch bei Berücksichtigung der Patienten, für die aufgrund dieser Vorbedingungen keine 100%ige Reduktion innerhalb des Behandlungszeitraums möglich war, wurde gezeigt, dass im Vergleich zur Behandlung mit der zVT (37,3%) im Benralizumab-Arm deutlich häufiger (65,8%) mindestens eine 50%ige Reduktion erreicht werden konnte. Zudem war der Anteil von Patienten, die eine finale Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednison/Prednisolon pro Tag erreichten (tägliche Dosis $\leq 5,0$ mg), unter der Behandlung mit Benralizumab, mit 58,9% deutlich höher als im Vergleich zur zVT mit 33,3%. Weiter zeigte eine *Time-to-Event*-Analyse, dass diese klinisch relevante Cushing-Schwelle der täglichen Dosis einer OCS-Erhaltungstherapie im Benralizumab-Arm schnell und dauerhaft unterschritten werden konnte und dass die insgesamt im Behandlungszeitraum von 28 Wochen kumulierte Anzahl von Tagen unter der Cushing-Schwelle unter Behandlung mit Benralizumab signifikant höher war als im zVT-Arm. Dass die beobachtete Wirksamkeit in Bezug auf die Reduktion einer OCS-Erhaltungstherapie anhaltend ist und bei längerer Behandlungsdauer sogar ein weiteres Ausschleichen der täglichen OCS-Dosis ermöglicht, wurde im Rahmen einer Interimsanalyse der Extensionsstudie BORA bereits gezeigt. Dies stützt die klinische Relevanz dieser Ergebnisse zusätzlich [8].

Bezüglich der Reduktion von Asthmaexazerbationen konnte in den drei Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA sowie in der Meta-Analyse statistisch signifikant gezeigt werden, dass unter Behandlung mit Benralizumab deutlich weniger Patienten schwere Exazerbationen erlitten als unter Behandlung mit der zVT. Vorteile bezüglich der Vermeidung dieser schwerwiegenden Krankheitslast beim Patienten zeigten außerdem die Auswertungen zu jährlichen Exazerbationsraten, welche ebenfalls in allen Studien statistisch signifikant und in beträchtlichem Ausmaß durch die Behandlung mit Benralizumab reduziert werden konnten. Für Benralizumab wurde außerdem im Vergleich zur zVT ein signifikant reduziertes Risiko für das Erleiden einer schweren Exazerbation im Behandlungszeitraum ermittelt.

Die Behandlung mit Benralizumab erzielte im Vergleich zur zVT in der Gesamtschau ein besseres Ergebnis in Bezug auf das Therapieziel einer guten Symptomkontrolle: Widerspiegelt durch überwiegend statistisch signifikante Ergebnisse des ACQ-5, und gestützt durch Analysen des ACQ-6, wurde gezeigt, dass unter Behandlung mit Benralizumab eine deutlichere Verbesserung der Symptomkontrolle erreicht werden konnte als mit der zVT, und weiter dass Benralizumab für mehr Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung (MCID) bzw. eine gute Asthmakontrolle ermöglichen konnte. Die Wahrscheinlichkeit eine dauerhaft gute Asthmakontrolle zu erreichen, war demnach im Benralizumab-Arm höher als im zVT-Arm.

Diese mittels ACQ-5 und ACQ-6 gezeigte Verbesserung der Asthmakontrolle spiegelt sich in weiteren Vorteilen der Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT, in Bezug auf die über den Behandlungszeitraum erfasste Asthmasymptomatik, wider. Unter Behandlung mit Benralizumab wurde ein höherer Anteil symptomfreier Tage pro Patient, ein stärker reduzierter Einsatz von Notfallmedikation, und damit nach Protokoll ein geringeres Auftreten von akuten Asthmasymptomen, sowie eine deutlichere Verbesserung des Asthmasymptom-Scores erreicht.

In der Gesamtschau zeigen die dargestellten Ergebnisse, dass die Therapie mit Benralizumab hinsichtlich der Nutzendimension *Morbidität* einer Therapie mit der zVT deutlich überlegen ist.

Lebensqualität

AQLQ(S)+12

Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline

In der Studie CALIMA zeigten sich sowohl für den *Gesamtscore* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,73 [0,26; 1,21]; p=0,003) als auch für die einzelnen Bereiche *Einschränkungen der Aktivität* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,68 [0,19; 1,17]; p=0,007), *Umwelteinflüsse* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,58 [0,04; 1,12]; p=0,036), *Emotionale Verfassung* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,80 [0,28; 1,32]; p=0,003) und *Symptome* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,80 [0,28; 1,31]; p=0,003) des AQLQ(S)+12 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten Benralizumabs. Die Aussage, dass eine Intervention mit Benralizumab sowohl in Bezug auf den *Gesamtscore* als auch auf alle Domänen zu einer statistisch signifikant höheren Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität führt, wird auch anhand der Ergebnisse der Meta-Analyse bestätigt. In der Meta-Analyse wurden für den *Gesamtscore* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,51 [0,18; 0,84]; p=0,003) und für die Domänen *Einschränkungen der Aktivität* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,42 [0,07; 0,76]; p=0,017), *Umwelteinflüsse* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,19 [-0,18; 0,55]; p=0,317), *Emotionale Verfassung* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,63 [0,25; 1,02]; p=0,001) sowie für die *Symptome* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,61 [0,26; 0,97]; p<0,001) gleichgerichtete Unterschiede, d.h. zugunsten einer Behandlung mit Benralizumab, dokumentiert. Die Vorteile der Behandlung mit Benralizumab waren, mit Ausnahme der Domäne *Umwelteinflüsse*, statistisch signifikant. In der Studie SIROCCO konnte ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Benralizumab sowohl für den *Gesamtscore* als auch für die einzelnen Domänen des Fragebogens, mit Ausnahme der Domäne *Umwelteinflüsse*, dokumentiert werden. Weiter war in der Studie ZONDA die höhere Lebensqualitätssteigerung bei Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die die zVT erhielten, in allen Auswertungen des Fragebogens statistisch signifikant (LSM-Differenz [95%-KI]: *Gesamtscore*: 0,47 [0,15; 0,79]; p=0,004; *Einschränkungen der Aktivität*: 0,45 [0,12; 0,78]; p=0,007; *Umwelteinflüsse*: 0,48 [0,14; 0,82]; p=0,006; *Emotionale Verfassung* 0,40 [0,03; 0,77]; p=0,036; *Symptome*: 0,55 [0,20; 0,89]; p=0,002).

Responder-Analysen: Verbesserung des AQLQ(S)+12

Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)

In den Studien SIROCCO und CALIMA zeigte sich bzgl. der *Responder*-Analyse nach MCID ($\geq 0,5$) ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Benralizumab. Vergleichbare Resultate wurden auch in der Meta-Analyse sowie in der Studie ZONDA erzielt. Demnach erreichten stets mehr Patienten unter Therapie mit Benralizumab eine klinisch relevante Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität als Patienten des zVT-Arms. Jedoch konnte weder in den Studien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Patient Global Impression of Change (PGIC)

Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn

In der Studie CALIMA zeigte sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Benralizumab ($p=0,0161$). Dabei schätzten Patienten im Benralizumab-Arm zum Behandlungsende die Verbesserung ihres Asthmas im Vergleich zum zVT-Arm deutlich häufiger als eine starke (40,0% der Patienten) bis sehr starke (40,0% der Patienten) Verbesserung ein. Im zVT-Arm schätzten nur 4,3% der Patienten ihre Verbesserung als sehr stark bzw. 34,8% als stark verbessert ein. Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen ein vergleichbares Resultat. Auch hier wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten des Benralizumab-Arms ($p=0,0419$) beobachtet. Demnach schätzten Patienten des Benralizumab-Arms die Verbesserung ihres Asthmas zum Behandlungsende im Verhältnis zum zVT-Arm ebenfalls häufiger als eine starke (40,6% der Patienten) bis sehr starke (28,1% der Patienten) Verbesserung ein, im zVT-Arm berichten hingegen nur 39,4% der Patienten eine starke bzw. 3,0% der Patienten eine sehr starke Verbesserung. Es zeigte sich in der Studie SIROCCO für den Endpunkt *PGIC* kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit Lebensqualität

Gemessen anhand der Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität für die Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden. In der dazugehörigen *Responder*-Analyse zeigte sich diesbezüglich jedoch nur ein numerischer Vorteil zugunsten der Intervention. Die dennoch durch die Behandlung mit Benralizumab erzielte Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität wird durch die Ergebnisse zum *PGIC* gestützt. In der Gesamtschau lässt sich aus den Ergebnissen ableiten, dass eine Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT zu einer patientenindividuellen und klinisch relevanten Verbesserung der krankheits-spezifischen Lebensqualität von Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma beitragen kann.

Verträglichkeit

UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten

Konsistent über alle Auswertungen der Exazerbationsstudien SIROCCO und CALIMA sowie deren Meta-Analyse und der OCS-Reduktionsstudie ZONDA hinweg, konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Benralizumab im Hinblick auf die *unerwünschten Ereignisse (UE)* weder in der Gesamtrate der *UE*, noch bei isolierter Betrachtung der *schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)* oder der *UE, die zum Therapieabbruch führten*, einer Therapie mit der zVT statistisch signifikant unterlegen war.

UE von besonderem Interesse

Hinsichtlich der *UE von besonderem Interesse* ((1) Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen, (2) Helmintheninfektion, (3) eine beliebige Hypersensitivität, (4) eine Hypersensitivität des Typs III, sowie (5) Neubildungen) konnten in den Studien SIROCCO und CALIMA sowie der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Auch für die Studie ZONDA wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede für die oben genannten *UE von besonderem Interesse* dokumentiert.

UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$

Es zeigte sich in der Studie SIROCCO für *UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$* ein statistisch signifikanter Unterschied für die allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (OR [95%-KI]: 3,37 [1,20; 9,49]; $p=0,021$) zugunsten des zVT-Arms. Für die Studie CALIMA zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten des Benralizumab-Arms bei den *UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$* in Bezug auf Erkrankungen des Nervensystems (OR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,50]; $p=0,013$). Zudem wurden in der Studie ZONDA statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für *UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$* für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,45 [0,22; 0,91]; $p=0,027$) sowie die Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (OR [95%-KI]: 0,19 [0,08; 0,46]; $p<0,001$) zugunsten des Benralizumab-Arms beobachtet. Weitere statistisch signifikante Unterschiede konnten zwischen den Behandlungsgruppen bei mindestens 15 Vergleichen pro Studie nicht beobachtet werden. Aufgrund der starken Streuung der *UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$* wurde von einer meta-analytischen Zusammenfassung abgesehen. In der Gesamtschau lässt sich erkennen, dass sich über die Studien hinweg keine konsistenten statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bzgl. der jeweils aufgetretenen *UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$* zeigen.

UE, die zum Tod führten

UE, die zum Tod führten sowie Todesfälle aufgrund von UE nach Preferred Term

Es wurden in den Studien SIROCCO und CALIMA in Bezug auf Todesfälle aufgrund von UE nach *Preferred Term* keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Da in den Studien SIROCCO und CALIMA keine Todesfälle berichtet wurden, wurde aufgrund der fehlenden Ereignisse keine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse durchgeführt. Auch für die Studie ZONDA wurde hierzu kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen dokumentiert.

Fazit Verträglichkeit

Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie können für den Patienten belastend sein und die Therapieadhärenz verschlechtern.

Die Zusammenschau der Ergebnisse der Endpunkte zur Nutzendimension *Verträglichkeit* zeigt über die Behandlungsdauer der drei Studien hinweg (ZONDA: 28 Wochen; SIROCCO: 48 Wochen; CALIMA: 56 Wochen), dass die Therapie mit Benralizumab genauso gut verträglich ist wie die zVT.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen zeigen, dass für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte keine Modifikation des Behandlungseffektes durch die untersuchten Subgruppen vorliegt. Dies bedeutet, dass der Behandlungseffekt von Benralizumab über die Subgruppen hinweg mit den Effekten der mITT-Population der Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA sowie der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien SIROCCO und CALIMA konsistent ist. In der Gesamtsicht lässt sich somit schlussfolgern, dass die in der Gesamtpopulation beobachteten Effekte auch in den untersuchten Subgruppen zu erwarten sind. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gelten daher gleichermaßen für alle Patientensubgruppen, d.h. uneingeschränkt für die gesamte Zielpopulation.

Schlussfolgerung zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Schweres unzureichend kontrolliertes Asthma bedeutet, dass bei betroffenen Patienten trotz intensivierter Basistherapie keine anhaltende oder nur eine teilweise Symptomkontrolle ihrer schweren Asthmasymptomatik erreicht werden kann. Hierdurch werden betroffene Patienten stark belastet und in allen Lebensbereichen eingeschränkt. Außerdem bedeutet schweres unzureichend kontrolliertes Asthma oft, dass zukünftige Risiken der Asthmaerkrankung nicht ausreichend minimiert werden können oder sogar zusätzliche therapieassoziierte Risiken, bspw. in Form von medikamentenassoziierten Nebenwirkungen einer OCS-Erhaltungstherapie, für das – evtl. sogar nur teilweise – Erreichen der Symptomkontrolle in Kauf genommen werden müssen (vgl. Modul 3).

Benralizumab deckt das zentrale therapeutische Ziel einer Erhaltungstherapie durch

- (1) das Sicherstellen einer ausreichenden Symptomkontrolle, insbesondere im Hinblick auf die Vermeidung von Exazerbationen als schwerwiegende Krankheitslast und die Verbesserung weiterer, auch nicht-schwerwiegender, Symptome und
- (2) eine effektive Minimierung asthmabezogener Risiken einschließlich medikamentenassoziierten Nebenwirkungen, insbesondere im Hinblick auf die Reduktion der täglichen OCS-Dosis oder das vollständige Absetzen einer OCS-Erhaltungstherapie bei gleichzeitiger Symptomkontrolle, die Vermeidung schwerer Exazerbationen – als Risikofaktor für weitere Exazerbationen und zusätzliche Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität im Krankheitsverlauf – und die Reduktion des Einsatzes von Notfallmedikation – als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität im Krankheitsverlauf

und adressiert damit erfolgreich beide Komponenten einer ganzheitlichen Asthmakontrolle.

Im Folgenden wird die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit* dargestellt. Die für die *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit* erhobenen Endpunkte sind in Tabelle 4-1 und die Zusammenfassung der Ergebnisse mit dazugehörigem Ausmaß des Zusatznutzens ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

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

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Morbidität						
OCS-Dosisreduktion						
Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthma-kontrolle zur Baseline ^b	Hodges-Lehmann-Schätzer der medianen Differenz	37,50 [20,80; 50,00]; <0,001	-	-	-	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kategorisierung der prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle ^c	<i>Proportional Odds Ratio</i>	4,00 [2,15; 7,43]; <0,001	-	-	-	
Absolute Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthma-kontrolle ^d	LSM-Differenz	5,02 [2,90; 7,13]; <0,001	-	-	-	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Anteil Patienten mit 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthma- kontrolle ^e	<i>Odds Ratio</i>	4,51 [1,57; 12,94]; 0,005	-	-	-	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthma- kontrolle (Patientenpool mit OCS-Dosis ≤12,5 mg zur Baseline) ^e	<i>Odds Ratio</i>	4,57 [1,61; 12,96]; 0,004	-	-	-	
Anteil Patienten mit ≥50%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthma- kontrolle ^e	<i>Odds Ratio</i>	3,24 [1,64; 6,38]; <0,001	-	-	-	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis ≤5,0 mg ^e	<i>Odds Ratio</i>	3,23 [1,57; 6,67]; 0,001	-	-	-	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis ≤5,0 mg bei gleichzeitiger Asthma- kontrolle ^f	<i>Hazard Ratio</i>	2,79 [1,67; 4,65]; <0,001	-	-	-	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle ^g	LSM-Differenz	35,80 [17,42; 54,18]; <0,001	-	-	-	
Exazerbationen						
Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ^e definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ^e	<i>Odds Ratio</i>	0,23 [0,11; 0,49]; <0,001	0,25 [0,11; 0,60]; 0,002	0,18 [0,07; 0,50]; <0,001	0,22 [0,12; 0,40]; <0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		0,08 [0,01; 0,75]; 0,027	0,51 [0,12; 2,10]; 0,351	n.b.; n.b.	0,79 [0,29; 2,12]; 0,640	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Jährliche Exazerbationsraten definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ^h definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ^h ausschließlich definiert durch Hospitalisierung ^h ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme ^h ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung ^h	<i>Rate Ratio</i>	0,29 [0,17; 0,51]; <0,001	0,28 [0,16; 0,50]; <0,001	0,48 [0,27; 0,87]; 0,015	0,34 [0,23; 0,52]; <0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		0,07 [0,01; 0,61]; 0,016	0,20 [0,04; 0,92]; 0,039	n.b.; n.b.	0,49 [0,18; 1,38]; 0,178	
		0,08 [0,01; 0,96]; 0,047	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	0,44 [0,14; 1,33]; 0,145	
		n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	
		0,35 [0,19; 0,63]; <0,001	0,27 [0,14; 0,50]; <0,001	0,42 [0,23; 0,78]; 0,006	0,32 [0,21; 0,49]; <0,001	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ^f definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ^f ausschließlich definiert durch Hospitalisierung ^f ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme ^f ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung ^f	<i>Hazard Ratio</i>	0,32 [0,18; 0,59]; <0,001	0,36 [0,20; 0,64]; <0,001	0,40 [0,22; 0,74]; 0,004	0,34 [0,22; 0,51]; <0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		0,11 [0,01; 0,88]; 0,038	0,56 [0,16; 1,90]; 0,349	3,74 [0,73; 19,19]; 0,114	0,90 [0,36; 2,25]; 0,821	
		0,15 [0,02; 1,32]; 0,088	0,19 [0,04; 1,02]; 0,053	6,35 [0,97; 41,48]; 0,053	0,76 [0,27; 2,12]; 0,594	
		n.b.; n.b.	0,49 [0,08; 3,26]; 0,465	n.b.; n.b.	0,45 [0,08; 2,56]; 0,368	
		0,36 [0,20; 0,67]; 0,001	0,30 [0,16; 0,57]; <0,001	0,36 [0,19; 0,69]; 0,002	0,30 [0,19; 0,47]; <0,001	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Asthmakontrolle anhand ACQ-5						
Veränderung des ACQ-5 zur Baseline ^g	LSM-Differenz	-0,61 [-0,96; -0,27]; <0,001	-0,19 [-0,62; 0,24]; 0,389	-0,75 [-1,25; -0,24]; 0,004	-0,49 [-0,82; -0,17]; 0,003	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID) ^e gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$) ^e	<i>Odds Ratio</i>	2,08 [1,01; 4,32]; 0,048	2,18 [0,94; 5,06]; 0,069	3,09 [1,09; 8,72]; 0,034	2,27 [1,24; 4,17]; 0,008	
Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthma- kontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$) ^f	<i>Hazard Ratio</i>	4,18 [1,80; 9,72]; <0,001	1,37 [0,60; 3,12]; 0,452	4,95 [1,55; 15,74]; 0,007	2,28 [1,20; 4,32]; 0,012	
Asthmakontrolle anhand ACQ-6						
Veränderung des ACQ-6 zur Baseline ^g	LSM-Differenz	-0,58 [-0,91; -0,25]; <0,001	-0,19 [-0,60; 0,21]; 0,352	-0,79 [-1,24; -0,33]; <0,001	-0,51 [-0,81; -0,20]; 0,001	Ergebnisse des ACQ-6 unterstützen den Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen des ACQ-5
Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID) ^e gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 $\leq 0,75$) ^e	<i>Odds Ratio</i>	1,68 [0,83; 3,41]; 0,148	2,24 [0,98; 5,12]; 0,057	3,91 [1,36; 11,22]; 0,011	2,52 [1,37; 4,64]; 0,003	
Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthma- kontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$) ^f	<i>Hazard Ratio</i>	4,19 [1,56; 11,29]; 0,005	1,39 [0,52; 3,74]; 0,513	4,61 [1,21; 17,60]; 0,025	2,17 [1,02; 4,62]; 0,044	
Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthma- kontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$) ^f	<i>Hazard Ratio</i>	3,88 [1,74; 8,63]; <0,001	1,53 [0,68; 3,46]; 0,303	5,06 [1,59; 16,13]; 0,006	2,36 [1,26; 4,43]; 0,008	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Asthmasymptome anhand Patiententagebuch						
Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behand- lungszeitraum ^g	LSM-Differenz	0,13 [0,03; 0,22]; 0,012	0,05 [-0,08; 0,17]; 0,445	0,19 [0,06; 0,32]; 0,006	0,11 [0,01; 0,20]; 0,025	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline ⁱ	LSM-Differenz	-1,41 [-2,47; -0,35]; 0,010	-0,57 [-1,86; 0,73]; 0,391	-2,00 [-3,25; -0,75]; 0,002	-1,32 [-2,23; -0,42]; 0,004	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Veränderung des Gesamtscores der Asthmasymptome zur Baseline ⁱ	LSM-Differenz	-0,18 [-0,51; 0,15]; 0,281	-0,14 [-0,57; 0,29]; 0,514	-0,66 [-1,08; -0,24]; 0,002	-0,36 [-0,65; -0,07]; 0,014	Ergebnisse des Asthma- symptom-Scores unterstützen den Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen des ACQ-5
Tagesscores der Asthmasymptome zur Baseline ⁱ		-0,12 [-0,29; 0,06]; 0,182	-0,11 [-0,33; 0,11]; 0,320	-0,42 [-0,65; -0,19]; <0,001	-0,24 [-0,39; -0,08]; 0,002	
Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline ⁱ		-0,06 [-0,23; 0,11]; 0,458	-0,03 [-0,25; 0,18]; 0,750	-0,28 [-0,49; -0,06]; 0,011	-0,14 [-0,29; 0,00]; 0,054	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline ⁱ	LSM-Differenz	-0,02 [-0,12; 0,07]; 0,669	0,01 [-0,11; 0,12]; 0,881	-0,06 [-0,20; 0,09]; 0,437	-0,02 [-0,10; 0,07]; 0,715	Kein Zusatznutzen ableitbar
Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline ⁱ		-0,01 [-0,11; 0,08]; 0,752	0,07 [-0,03; 0,17]; 0,181	-0,12 [-0,25; -0,00]; 0,047	-0,02 [-0,09; 0,06]; 0,687	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
EQ-5D VAS						
Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline ⁱ	LSM-Differenz	-	0,99 [-6,70; 8,68]; 0,801	7,05 [-0,28; 14,37]; 0,060	3,57 [-1,76; 8,89]; 0,189	Kein Zusatznutzen ableitbar
Lebensqualität						
AQLQ(S)+12						
Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline Gesamtscore ⁱ	LSM-Differenz	0,47 [0,15; 0,79]; 0,004	0,23 [-0,23; 0,69]; 0,321	0,73 [0,26; 1,21]; 0,003	0,51 [0,18; 0,84]; 0,003	Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen
Veränderungen der AQLQ(S)+12 Kategorien zur Baseline						
Einschränkungen der Aktivität ⁱ	LSM-Differenz	0,45 [0,12; 0,78]; 0,007	0,16 [-0,32; 0,64]; 0,520	0,68 [0,19; 1,17]; 0,007	0,42 [0,07; 0,76]; 0,017	
Umwelteinflüsse ⁱ		0,48 [0,14; 0,82]; 0,006	-0,08 [-0,58; 0,43]; 0,756	0,58 [0,04; 1,12]; 0,036	0,19 [-0,18; 0,55]; 0,317	
Emotionale Verfassung ⁱ		0,40 [0,03; 0,77]; 0,036	0,42 [-0,13; 0,98]; 0,136	0,80 [0,28; 1,32]; 0,003	0,63 [0,25; 1,02]; 0,001	
Symptome ⁱ		0,55 [0,20; 0,89]; 0,002	0,31 [-0,17; 0,80]; 0,206	0,80 [0,28; 1,31]; 0,003	0,61 [0,26; 0,97]; <0,001	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um ≥0,5 (MCID) ^e	<i>Odds Ratio</i>	1,83 [0,90; 3,73]; 0,094	1,58 [0,68; 3,68]; 0,288	1,84 [0,69; 4,91]; 0,222	1,53 [0,83; 2,82]; 0,171	
PGIC						
Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn ^k	p-Wert der Differenz- annahme	-	1,0000	0,0161	0,0419	Ergebnisse des PGIC unterstützen den Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen des AQLQ(S)+12

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Verträglichkeit						
UE ^e	<i>Odds Ratio</i>	0,51 [0,21;1,23]; 0,135	0,78 [0,24;2,54]; 0,676	n.b.; n.b.	1,09 [0,46; 2,57]; 0,848	Kein Nachteil
SUE ^e	<i>Odds Ratio</i>	0,42 [0,15; 1,15]; 0,091	0,72 [0,27; 1,88]; 0,499	2,45 [0,62; 9,68]; 0,202	0,91 [0,44; 1,91]; 0,812	
UE, die zum Therapieabbruch führten ^e	<i>Odds Ratio</i>	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	
UE, die zum Tod führten: Todesfälle aufgrund von UE insgesamt sowie Todesfälle aufgrund von UE nach <i>Preferred Term</i> ^e Insgesamt ^e aufgrund von kardialen Erkrankungen/akuter Herzinsuffizienz ^e aufgrund von Infektionen und parasitäre Erkran- kungen/Pneumonie unbekanntem Typs ^e	<i>Odds Ratio</i>	n.b.; n.b. n.b.; n.b. n.b.; n.b.	n.b.; n.b. - -	n.b.; n.b. - -	n.b.; n.b. - -	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
<p>a: Es werden die Ergebnisse der Hauptanalyse aufgeführt.</p> <p>b: Dargestellt ist das Ergebnis der Berechnung der Differenzannahme inkl. KI und p-Wert. Die Analyse beruht auf einem <i>Wilcoxon-Rank-Sum-Test</i>.</p> <p>c: <i>Proportional Odds Ratio</i> inkl. KI und p-Wert beruht auf einem <i>Proportional-Odds-Modell</i>.</p> <p>d: Dargestellt ist das Ergebnis der Berechnung der LSM-Differenz der absoluten Veränderung (mg) zur Baseline inkl. KI und p-Wert. Die Analyse beruht auf einer ANCOVA-Analyse.</p> <p>e: Als Effektmaß ist das <i>Odds Ratio</i> inkl. KI und p-Wert aufgeführt. Weitere Effektmaße (Relatives Risiko und absolute Risikodifferenz inkl. KI und p-Wert) sind dem Abschnitt 4.3.1.3 und Modul 5 zu entnehmen.</p> <p>f: Als Effektmaß ist das <i>Hazard Ratio</i> inkl. KI und p-Wert aufgeführt. Die Analyse beruht auf einem <i>Cox-Proportional-Hazard-Modell</i>.</p> <p>g: Als Effektmaß ist die LSM-Differenz inkl. KI und p-Wert. Die Analyse beruht auf einem OLS-Modell.</p> <p>h: Als Effektmaß ist das <i>Rate Ratio</i> (Benra 30 mg Q8W/zVT) inkl. KI und p-Wert aufgeführt. Die Analyse beruht auf einem negativ-binomialen Modell.</p> <p>i: Veränderung zur Baseline; als Effektmaß ist die LSM-Differenz inkl. KI und p-Wert aufgeführt. Die Analyse beruht auf einer MMRM-Analyse.</p> <p>k: p-Wert zur Testung der Differenzannahme mittels Exaktem Test nach Fisher.</p> <p>ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); Benra: Benralizumab; EQ-5D: EuroQol-5D; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [9-17]</p>						

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der definierten mITT-Population der relevanten Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA herangezogen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2): Die mITT-Population entspricht der in der Versorgungsrealität relevanten Zielpopulation für Benralizumab und besteht aus Patienten, für die in der Krankheitsgeschichte bereits patientenindividuelle Therapieeskalationen bis zur Stufe 5 des GINA-Schemas erfolgten (Patienten, die zur Baseline eine *Add-On*-Erhaltungstherapie mit LAMA (Tiotropium) und/oder eine OCS-Erhaltungstherapie erhielten). Innerhalb dieser höchsten GINA-Stufe sind im Rahmen der zVT lediglich begrenzte Therapieanpassungen möglich, die im Verlauf der Studien patientenindividuell erfolgt sind. Damit ist innerhalb der mITT-Population die zVT adäquat adressiert.

In der Gesamtschau ergeben sich für Benralizumab im Vergleich zur zVT bei der im vorliegenden Nutzendossier betrachteten Zielpopulation – d.h. basierend auf der mITT-Population in den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA – die im Folgenden dargestellten Ergebnisse, die zur Beschreibung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene herangezogen werden.

Morbidität

Vor allem Patienten mit schwerem eosinophilem und immer noch unzureichend kontrolliertem Asthma benötigen aufgrund ihrer erhöhten Krankheitslast wirksame und gut verträgliche Therapieoptionen. Benralizumab stellt eine ebensolche neue Therapieoption für diese Patienten dar, indem Benralizumab zu einer ganzheitlichen Asthmakontrolle beiträgt.

OCS-Dosisreduktion

Für viele Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma ist zur – evtl. sogar nur teilweise erreichten – Symptomkontrolle eine OCS-Therapie notwendig, die mit erheblichen medikamentenassoziierten Nebenwirkungen, wie z.B. Sehverlust, Osteoporose und steroidinduziertem Diabetes, einhergeht. [18, 19]. Eine Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Erhaltung der Symptomkontrolle oder sogar die vollständige Vermeidung einer OCS-Erhaltungstherapie ist für betroffene Patienten (Patienten unter OCS-Erhaltungstherapie: Studie ZONDA) somit von zentraler Bedeutung.

Bei Betrachtung der Ergebnisse zur *OCS-Dosisreduktion* zeigen sich deutliche Vorteile einer Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT: Eine Therapie mit Benralizumab ermöglichte für den Großteil der Patienten eine klinisch relevante Reduktion der dauerhaften täglichen OCS-Dosis (u.a. 3,23-fach erhöhte *Odds* die tägliche OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle auf einen Wert unterhalb der Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednison/Prednisolon zu reduzieren (entspricht einer finalen täglichen OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg). Das heißt für rund 59% der Patienten – im Vergleich zur zVT mit nur rund 33% – war eine schnelle und nachhaltige Verringerung ihrer täglichen OCS-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednison/Prednisolon pro Tag möglich. Dies spiegelt sich in rund 36 zusätzlichen Tagen für Patienten unter Benralizumab im Vergleich zur zVT mit einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg im 28-wöchigen Behandlungszeitraum wider. Hervorzuheben ist, dass mehr als die Hälfte der Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden und theoretisch im Studienverlauf ein vollständiges Absetzen der täglichen OCS-Gabe erreichen konnten, dieses Ziel im Rahmen der Studie ZONDA tatsächlich erreicht haben (rund 52% im Benralizumab-Arm vs. rund 19% im zVT-Arm). Bezogen auf alle Studienteilnehmer, wurde gezeigt, dass unter Behandlung mit Benralizumab 3,24-fach erhöhte *Odds* bestanden die tägliche OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle um mindestens 50% zu reduzieren (entspricht rund 66% mit Benralizumab vs. 37% mit der zVT). Interimsanalysen zur Extensionsstudie BORA belegen darüber hinaus, dass die erzielte Reduktion der täglichen OCS-Dosis auch über den Behandlungszeitraum der Studie ZONDA hinaus anhält und bei längerem Behandlungszeitraum sogar eine weitere Reduktion möglich sein kann [8]. Da eine OCS-Reduktion gemäß S2k-Leitlinie und anerkannter Empfehlungen [2, 3] nur dann durchgeführt wurde, wenn ein Patient gleichzeitig seine individuelle Symptomkontrolle erhalten konnte [20], bedeutet diese Reduktion für die betroffenen Patienten eine Verbesserung beider Komponenten einer guten Asthmakontrolle: einerseits die Erhaltung oder evtl. sogar Verbesserung der Symptomkontrolle und andererseits die Minimierung zukünftiger erheblicher OCS-assoziiierter Nebenwirkungen und Risiken [3].

Im Hinblick auf die Ergebnisse zur *100%igen Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle* kann für Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden, eine in diesem Ausmaß bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender (OCS-assoziiierter) Nebenwirkungen erreicht werden und es ergibt sich diesbezüglich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**. Für die weiteren Endpunkte zur *OCS-Dosisreduktion* (jeweils bei gleichzeitiger Asthmakontrolle: *Prozentuale mediane Reduktion zur Baseline der täglichen OCS Dosis*, *Kategorisierung der prozentualen OCS Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle*, *Absolute Reduktion der täglichen OCS Dosis (mg)*, *Anteil Patienten mit $\geq 50\%$ iger Reduktion der täglichen OCS Dosis*, *Anteil Patienten mit finaler täglicher OCS Dosis $\leq 5,0$ mg*, *Zeit bis zur täglichen OCS Dosis $\leq 5,0$ mg*, *Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle*) zeigt Benralizumab eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Dies rechtfertigt einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Exazerbationen

Zusätzlich zu einer Minimierung von OCS-assoziierten Risiken und Nebenwirkungen bleibt die Verbesserung der Symptomkontrolle ein wichtiges Therapieziel einer Erhaltungstherapie. Sowohl Patienten mit schwerem Asthma, die unter OCS-Erhaltungstherapie als vermeintlich symptomkontrolliert gelten, als auch Patienten, die unter Erhaltungstherapie mit LAMA (Tiotropium) und/oder OCS-Erhaltungstherapie nicht zwingend als symptomkontrolliert gelten, leiden dabei regelmäßig unter schweren Exazerbationen und damit verbunden in besonderem Maße unter einer lebensbedrohlichen Symptomatik. Oft löst dabei eine mit Atemnot und schwerer, keuchender Atmung verbundene Dyspnoe große innere Unruhe und ausgeprägte Angstgefühle, bis hin zu Todesangst und starkem psychischen Stress aus. Entsprechend sind Exazerbationen besonders gefürchtet und neben der ohnehin schon schweren täglichen Symptomatik häufig mit zusätzlichen Belastungen, wie OCS-Stoßbehandlungen, Besuch in der Notaufnahme oder Hospitalisierungen, verbunden. Die Reduktion von schweren Exazerbationen führt dementsprechend zu einer Verringerung einer schwerwiegenden Krankheitslast beim Patienten.

Bei Betrachtung der Ergebnisse zu *Exazerbationen* zeigen sich deutliche Vorteile der Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT, indem bis zu 72% niedrigere jährliche Exazerbationsraten berichtet wurden und insgesamt bei deutlich weniger Patienten eine oder mehrere schwere Exazerbationen auftraten. Neben der Abschwächung bzw. Kontrolle einer äußerst relevanten und schwerwiegenden Symptomatik für die betroffenen Patienten werden durch Vermeidung solcher Exazerbationen der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten weiterer Exazerbationen sowie potentiell zusätzliche Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität im Krankheitsverlauf verringert. Deshalb ist die Exazerbationskontrolle ein wichtiges therapeutisches Ziel einer effektiven *Add-On*-Erhaltungstherapie, durch welche nicht nur die Symptomkontrolle maßgeblich verbessert, sondern auch zukünftige asthmabezogene Risiken vermindert werden. Sowohl in den Exazerbationsstudien SIROCCO und CALIMA, als auch in der OCS-Reduktionsstudie ZONDA zeigen die Ergebnisse zur Reduktion klinisch relevanter Exazerbationen diesbezüglich einen deutlichen Vorteil der Therapie mit Benralizumab gegenüber der zVT. Die im Rahmen der Studie ZONDA durchgeführte OCS-Reduktion bei gleichzeitiger Erhaltung des individuellen Zustandes der Asthmakontrolle spiegelt das Vorgehen in der Versorgungsrealität weitgehend wider und erlaubt damit einen validen Vergleich zwischen Benralizumab und der zVT (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) stuft in diesem Kontext die 70%ige Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate im Verlauf der Studie ZONDA als bedeutsam ein [21]. Da der Vorteil von Benralizumab im Hinblick auf die Endpunkte zu *Exazerbationen (definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung)* studienübergreifend in vergleichbarem Ausmaß auftrat, leitet sich insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ab.

Asthmakontrolle anhand von ACQ-5 und ACQ-6

Neben der Reduktion bzw. Vermeidung von OCS und der Reduktion von Exazerbationen tragen weitere Komponenten zu einer guten und ganzheitlichen Asthmakontrolle bei. Da betroffene Patienten unter täglichen, den Alltag maßgeblich bestimmenden Einschränkungen, wie Luftnot, schwerem Husten, Keuchen und Engegefühl in der Brust leiden, spielt die Aufrechterhaltung bzw. die Verbesserung der Symptomkontrolle, d.h. jeder relevante positive Einfluss auf Häufigkeit und Schwere von allgemeinen täglichen Asthmasymptomen, eine wichtige Rolle. Dies gilt insbesondere, da eine unzureichend kontrollierte Asthmasymptomatik, vor allem in der Kombination mit einem eosinophilen Phänotyp, nicht nur eine akute Last für den betroffenen Patienten darstellt, sondern auch langfristig zu schwerwiegenden Einschränkungen – bspw. durch das Auslösen von Asthmaexazerbationen – führen kann [3].

Bei Betrachtung der Ergebnisse zur *Asthmakontrolle* zeigen sich Vorteile der Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT, indem anhand des ACQ-5 eine relevante Verbesserung (Verbesserung um $\geq 0,5$ (MCID)) der Symptomkontrolle gezeigt wurde, die bei deutlich mehr Patienten des Benralizumab-Arms als klinisch relevant einzuordnen war als bei Patienten des zVT-Arms. Mit Benralizumab war es zudem wahrscheinlicher eine dauerhaft gute Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$ zum Behandlungsende) zu erreichen. Die zusätzliche Auswertung des Einsatzes von Notfallmedikation innerhalb des ACQ-6 liefert weitere Hinweise auf die Wirksamkeit von Benralizumab und unterstützt die anhand ACQ-5 gezeigte Verbesserung der Asthmakontrolle. Insgesamt lässt sich aufgrund der innerhalb dieser Endpunkte festgestellten Verringerung von nicht in jedem Fall schwerwiegenden, aber den Patienten dennoch sehr belastenden, Symptomen ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Asthmasymptome anhand Patiententagebuch

Zusätzlich zu der Erhebung der Asthmakontrolle mittels ACQ wird die Bewertung der Nutzendimension *Morbidität* durch Angaben zu weiteren, den Alltag des Patienten betreffenden, Symptomen ergänzt. Bei Betrachtung der Ergebnisse zu *Asthmasymptomen anhand Patiententagebuch* zeigen sich Vorteile der Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT, indem Patienten in ihren Tagebüchern eine relevante Symptomreduktion dokumentierten. Der höhere Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum und die stärkere Verringerung des Auftretens von akuten Symptomen, gezeigt anhand eines reduzierten Bedarfs an Notfallmedikation, sowie die Verbesserungen im Asthmasymptom-Score tragen dazu bei, dass bei betroffenen Patienten in der Gesamtschau eine Verbesserung der Symptomkontrolle durch die Behandlung mit Benralizumab gezeigt wird. Für den Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum sowie für die Verringerung des Auftretens von akuten Symptomen, gezeigt anhand eines reduzierten Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline, lässt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten. Da für die Asthmasymptom-Scores keine definierte klinische Relevanzschwelle bekannt ist, wird auf Basis dieses Endpunktes kein Zusatznutzen abgeleitet. Die beobachteten Verbesserungen der Asthmasymptome werden jedoch als weitere Hinweise auf die klinische Wirksamkeit von Benralizumab zur Unterstützung der Zusatznutzenableitung herangezogen.

Lebensqualität

Zusätzlich zu den Endpunkten, die innerhalb der Nutzendimension *Morbidität* betrachtet wurden, ist die Nutzendimension *Lebensqualität* ein weiterer Baustein, um eine ganzheitliche Asthmakontrolle abzubilden und wird damit folglich im Sinne eines guten Asthmamanagements berücksichtigt. Dabei ermöglicht die Erhebung von Aktivitätseinschränkungen, emotionaler Verfassung, Umwelteinflüssen und Symptomen mittels patientenberichteter Erhebung eine adäquate Bewertung der Lebensqualität der betroffenen Patienten. Patienten mit schwerem eosinophilem unzureichend kontrolliertem Asthma trotz Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS und LABA sind in besonderem Maße von Einschränkungen der Lebensqualität betroffen [22, 23].

AQLQ(S)+12 und PGIC

Bei Betrachtung der Ergebnisse zum *AQLQ(S)+12* zeigen sich Vorteile der Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT, indem die anhand dieses Instrumentes gemessene asthmabezogene Lebensqualität verbessert werden konnte. Diese Beobachtung wird durch die patientenberichtete Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität mittels *PGIC* unterstützt. Basierend auf diesen Ergebnissen lässt sich ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Verträglichkeit

Bezüglich des Endpunktes *Verträglichkeit* waren die Ergebnisse hinsichtlich der *UE* zwischen den Behandlungsgruppen studienübergreifend sowie im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung vergleichbar (Tabelle 4-3). Dies gilt auch für *SUE* sowie für *UE, die zum Therapieabbruch oder zum Tod führten* (Tabelle 4-3). Auch wurden keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von *UE von besonderem Interesse* beobachtet. Zusammengefasst sprechen die Daten für ein gutes Verträglichkeitsprofil von Benralizumab. Damit ergibt sich hinsichtlich des Endpunktes *Verträglichkeit* **kein Nachteil**.

Gesamtbewertung des Zusatznutzens

Benralizumab zeigt als *Add-On*-Erhaltungstherapie im Vergleich zur zVT über die betrachteten Nutzendimensionen hinweg eine deutlich bessere Wirksamkeit. Die klinisch relevanten Vorteile von Benralizumab ermöglichen eine höhere Qualität der Symptomkontrolle – gezeigt anhand von Vorteilen bzgl. der Kontrolle von schweren Exazerbationen und anderen (täglichen) Symptomen, sowie direkt erhoben durch den ACQ-5 –. Darüber hinaus wird eine höhere Qualität in der Form erreicht, dass mit der Symptomkontrolle auf der einen Seite und mit der Minimierung zukünftiger asthmabezogener Risiken einschließlich medikamenten-assoziiertes Nebenwirkungen auf der anderen Seite – gezeigt durch die Reduktion bzw. sogar Vermeidung einer mit erheblichen Nebenwirkungen assoziierten OCS-Erhaltungstherapie sowie anhand der besseren Exazerbationskontrolle – beide Komponenten einer ganzheitlichen Asthmakontrolle adressiert werden. Zusätzlich ist hervorzuheben, dass die Therapie gut verträglich ist und keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für UE vorliegen.

Hierdurch deckt Benralizumab für Patienten mit schwerem eosinophilem unzureichend kontrolliertem Asthma trotz Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS und LABA, den Bedarf für eine wirksame und verträgliche *Add-On*-Erhaltungstherapie (vgl. Modul 3 Abschnitt 3.2.2).

Eine Behandlung mit Benralizumab bewirkt über eine Therapie mit der zVT hinaus, dass

- eine OCS-Erhaltungstherapie bei betroffenen Patienten unter Erhaltung des Zustandes der individuellen Symptomkontrolle effektiv reduziert bzw. sogar gänzlich vermieden werden kann. Durch diesen Effekt können die überwiegend erheblichen OCS-assoziierten Risiken und Nebenwirkungen wie z.B. Magengeschwüre, Sehverlust (Katarakt), adrenale Suppression, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen, steroidinduzierter Diabetes und Osteoporose minimiert oder gar verhindert werden. Dabei konnte mit Benralizumab als *Add-On*-Erhaltungstherapie erstmals ein vollständiges Absetzen einer OCS-Erhaltungstherapie gezeigt werden. Aus diesem Grund stellt die 100%ige OCS-Reduktion eine in diesem Ausmaß bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.
- die Entstehung von schwerwiegenden Exazerbationen, d.h. plötzlichen Verschlechterungen der ohnehin schon schweren Asthmasymptomatik, wirkungsvoll minimiert, eine damit einhergehende schwerwiegende Krankheitslast verringert und eine teilweise lebensbedrohliche und mit weiteren Risiken verbundene Symptomatik kontrolliert werden können.
- die allgemeine den Alltag der betroffenen Patienten belastende, Asthmasymptomatik verbessert bzw. kontrolliert wird.
- sich die Verbesserungen der allgemeinen (täglichen) Symptomatik und der ganzheitlichen Asthmakontrolle in einer besseren asthmabezogenen Lebensqualität äußern.

Dabei ist hervorzuheben, dass die Therapie gut verträglich ist und keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für UE vorliegen.

Insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der Beeinträchtigung des täglichen Lebens der betroffenen Patienten, ist in der Gesamtschau für Benralizumab als *Add-On*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zVT ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festzustellen (Tabelle 4-190). Benralizumab trägt in der Patientenpopulation mit schwerem eosinophilem – und immer noch – unzureichend kontrolliertem Asthma sowohl durch eine effektive Symptomkontrolle als auch durch die Minimierung asthabezogener Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen dazu bei, eine ganzheitliche Asthmakontrolle zu erreichen und damit ein gutes Asthmamanagement zu ermöglichen.

Aufgrund der Patientencharakteristika des im Rahmen dieses Nutzenbewertungsdossiers dargestellten Patientenkollektivs basierend auf den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA und der Zielpopulation sowie des Designs der Studien wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse aus den Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Fragestellung

Die Fragestellung dieser Nutzenbewertung ist der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Benralizumab als eine *Add-On*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezugnahme auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Lebensqualität* sowie *Verträglichkeit* auf Grundlage jener klinischen und patientenrelevanten Endpunkte, anhand derer diese Dimensionen in den zur Bewertung herangezogenen Studien operationalisiert werden.

Benralizumab ist zugelassen als eine *Add-On*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist [1]. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das genannte Anwendungsgebiet (*Add-On*-Erhaltungstherapie) lautet:

- eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und der LABA
 - mit Tiotropium und ggf. kurzzeitigem Einsatz von oralen Kortikosteroiden (OCS) in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie *oder*
 - ggf. mit Omalizumab (nur bei Immunglobulin E-(IgE)-vermittelter Pathogenese des Asthmas) und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie *oder*
 - ggf. mit kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie.

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt auf Basis der randomisierten, doppelt-verblindeten, placebokontrollierten Phase III-Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich zur Beantwortung der Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) geeignet sind. Hierbei galten folgende Kriterien zum Ein- bzw. Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung:

Patientenpopulation

Es werden die Patienten berücksichtigt, die gemäß Zulassung für die Behandlung mit Benralizumab grundsätzlich infrage kommen: Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist.

Intervention

Die in der Indikation beschriebene und zu bewertende Intervention ist Benralizumab. Die empfohlene Dosis von Benralizumab beträgt 30 mg als subkutane Injektion. Die ersten drei Dosen werden in einem Abstand von 4 Wochen, die Folgedosen anschließend alle 8 Wochen appliziert [1].

Vergleichstherapie

Die zu betrachtende Vergleichstherapie ist eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und der LABA mit Tiotropium und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie *oder* ggf. mit Omalizumab (nur bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas) und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie *oder* ggf. mit kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie.

Patientenrelevante Endpunkte

Es werden patientenrelevante Endpunkte zu den Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit* herangezogen.

Studientyp/-dauer

Zur Beantwortung der Fragestellung werden randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) herangezogen.

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

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend	Zugelassene Population gemäß Fachinformation von Benralizumab [1]
Intervention^a	Benralizumab	Intervention abweichend	Benralizumab ist das im Rahmen dieses Dossiers zu bewertende Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Vergleichstherapie^a	Eine patientenindividuelle Therapieeskalation (<i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie) der hochdosierten ICS und der LABA mit Tiotropium und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis <i>oder</i> ggf. mit Omalizumab (nur bei IgE-vermittelter Pathogenese des Asthmas) und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis <i>oder</i> ggf. mit kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis	Vergleichstherapie abweichend	Erfüllung der Anforderungen für eine zweckmäßige Vergleichstherapie nach § 6 Verfo (siehe Modul 3); Relevanz für den Versorgungsalltag; Als Standardtherapie im <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA)-Report und der S2k-Leitlinie [2, 3]
Endpunkte^b	Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung der: <i>Mortalität</i> <i>Morbidität</i> <i>Lebensqualität</i> <i>Verträglichkeit</i>	Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der <i>Mortalität</i> , <i>Morbidität</i> , <i>Lebensqualität</i> oder <i>Verträglichkeit</i> verwendet werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Absatz 2 Verfo
Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	Gemäß § 5 Absatz 3 Verfo
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Da es sich bei schwerem Asthma um eine chronische Erkrankung handelt, wird – wie in vergleichbaren Anwendungsgebieten – für die Bewertung des Zusatznutzens eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet [4, 5].
Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. narrativer Review, <i>Letter</i> , Editorial, Errata, <i>Note</i> , Konferenz-Abstract oder <i>-Paper</i> , <i>Short Survey</i> , unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich.

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
GINA: <i>Global Initiative for Asthma</i> ; ICS: inhalatives Kortikosteroid; Immunglobulin E; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; OCS: orales Kortikosteroid; S2k-Leitlinie: konsensbasierte Leitlinie der Qualitätsstufe 2; VerfO: Verfahrensordnung Quelle: [1-5]			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 16. November 2017). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Die systematische Literaturrecherche wurde auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und *Cochrane Clinical Trials* durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die gemäß den Kriterien für den Einschluss von Studien zur Nutzenbewertung herangezogen werden können (Tabelle 4-2). In die Suche wurde englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen.

Die Suchstrategie wurde nach Intervention und Studientypen an die technischen Vorgaben der jeweiligen Datenbank angepasst. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken *MEDLINE* und *EMBASE* der validierte und in der Verfo empfohlene *Wong*-Filter verwendet [24]. In *MEDLINE* wurde zusätzlich der *Cochrane*-Filter für RCT zu diesem Zweck eingesetzt. Die vollständigen Suchprofile sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Zur Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt 16. November 2017).

Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Liste der im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern identifizierten Studien, wurde unabhängig von zwei Reviewern unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als „nicht relevant“ zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Reviewer wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Reviewers behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4) eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und Prüfarzt ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht, im Registerbericht und in Publikationen von ZONDA, SIROCCO und CALIMA verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und die Durchführung der Methodik, auch von Interimsanalysen und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu, wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einteilung in „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Die detaillierten Einstufungen zu den Verzerrungspotenzialen auf Studienebene sind im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u.a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten (ITT-Prinzip), Berichterstattung sowie weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden ließen, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Die Einstufungen zu den Verzerrungspotenzialen auf Endpunktebene sind im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Informationen der eingeschlossenen Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 [25] in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zum genauen Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen wurden in Tabelle 4-13, Tabelle 4-14, Tabelle 4-15, Tabelle 4-16, Tabelle 4-17, Tabelle 4-18, Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20 dargestellt.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

Für die zugrundeliegenden, randomisierten Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA, werden die in Tabelle 4-5 genannten Baseline-Patientencharakteristika dargestellt.

Tabelle 4-5: Darstellung der Patientencharakteristika der Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata		
	ZONDA	SIROCCO	CALIMA
Demographie und Patientencharakteristika			
Alter (Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> • MW, SD • Median • Min., Max. 		
Altersgruppen (n (%))	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 18 < 50$ • $\geq 50 < 65$ • $\geq 65 - 75$ 		
Geschlecht (n (%))	<ul style="list-style-type: none"> • männlich • weiblich 		
Abstammung (n (%))	<ul style="list-style-type: none"> • weiß • nicht-weiß oder afroamerikanisch • asiatisch • andere 		
Ethnie (n (%))	<ul style="list-style-type: none"> • hispanisch oder lateinamerikanisch • nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch 		

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata		
	ZONDA	SIROCCO	CALIMA
Region (n (%))	<ul style="list-style-type: none"> • Asien • Europa ohne Osteuropa • Nordamerika • Osteuropa • Rest-of-World 		
Gewicht (kg)	<ul style="list-style-type: none"> • MW, SD • Median • Min., Max. 		
BMI (kg/m ²)	<ul style="list-style-type: none"> • MW, SD • Median • Min., Max. 		
BMI-Klasse (n (%))	<ul style="list-style-type: none"> • <25 (normalgewichtig) • 25-30 (übergewichtig) • >30 (adipös) • >35 (krankhaft adipös) 		
Eosinophilenanzahl zur Baseline (Zellen/ μ L)	<ul style="list-style-type: none"> • MW, SD • Median • Min., Max. 		
Lungenfunktionsdaten zur Baseline			
FEV ₁ prä-BD (L)	<ul style="list-style-type: none"> • MW, SD • Median • Min., Max. 		
FEV ₁ prä-BD (% PN)	<ul style="list-style-type: none"> • MW, SD • Median • Min., Max. 		
FEV ₁ /FVC prä-BD (%)	<ul style="list-style-type: none"> • MW, SD • Median • Min., Max. 		
Reversibilität (%)	<ul style="list-style-type: none"> • n • MW, SD • Median • Min., Max. 		
Wichtige Atemwegs- und andere Baseline Krankheitsmerkmale zu Studieneintritt			
Patienten mit Asthmediagnose (n (%))	<ul style="list-style-type: none"> • MW, SD • Median • Min., Max. 		
Zeit seit Asthmediagnose (Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> • Median, Spanne 		

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata		
	ZONDA	SIROCCO	CALIMA
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (n (%))	• 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15	• 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 14, 15	• 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 18
Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten	<ul style="list-style-type: none"> • MW, SD • Median • Min., Max. 		
Anzahl Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderten, in den vorherigen 12 Monaten (n (%))	• 0, 1, 2, 3, 8	• 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	• 0, 1, 2, 4
Anzahl Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderten, in den vorherigen 12 Monaten	<ul style="list-style-type: none"> • MW, SD • Median • Min., Max. 		
Raucherstatus zu Studieneintritt (n (%))	<ul style="list-style-type: none"> • Niemals geraucht • Gegenwärtiger Raucher • Früherer Raucher • Fehlende Angabe 		
Nikotinkonsum vor Studieneintritt (Packungsjahre)	<ul style="list-style-type: none"> • MW, SD • Median • Min., Max. 		
ACQ-6 Score zur Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • MW, SD • Median • Min., Max. 		
Medizinische Vorgeschichte			
Angabe gemäß Fallberichtsformular (n (%))	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose von allergischer Rhinitis • Nasenpolypen • Frühere Polypektomie • Ekzem • Chronische Sinusitis • Vorherige Sinuschirurgie • Gastroösophagealer Reflux • Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test • Vorherige Behandlung mit Omalizumab 		

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata		
	ZONDA	SIROCCO	CALIMA
Relevante Asthmamedikation zur Baseline			
Erhaltungstherapie (n (%))	<ul style="list-style-type: none"> • ICS • LABA • ICS/LABA-Fixkombination • OCS • LAMA • LTRA • Xanthinderivate • andere 		
ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; BMI: <i>Body Mass Index</i> ; CS: Kortikosteroid; FEV ₁ : Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; OCS: orales Kortikosteroid; PN: prozentualer Anteil des vorhergesagten Normalwertes; prä-BD: vor Einnahme eines Bronchodilatators; SD: Standardabweichung; µL: Mikroliter			

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der VerFO des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit* herangezogen.

Die im Dossier dargestellten operationalisierten, patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-6 aufgeführt.

Tabelle 4-6: Übersicht der im Dossier dargestellten Endpunkte pro Studie

Nutzendimension	Endpunkte
ZONDA	
<i>Mortalität</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht erhoben; Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension <i>Verträglichkeit</i> adressiert
<i>Morbidität</i>	<ul style="list-style-type: none"> • OCS-Dosisreduktion <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis</i> <ul style="list-style-type: none"> - Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle - Kategorisierung der prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle ○ <i>Absolute Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle</i> ○ <i>Anteil Patienten mit:</i> <ul style="list-style-type: none"> - 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle - ≥50%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Nutzendimension	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> ○ <i>OCS-Reduktion unter Cushing-Schwelle (tägliche Dosis $\leq 5,0$ mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle</i> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg - Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle - Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle ● Exazerbationen <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Anteil Patienten mit:</i> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung) - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung) ○ <i>Jährliche Exazerbationsraten:</i> <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung ○ <i>Zeit bis zur ersten Exazerbation:</i> <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung ● Asthmakontrolle anhand ACQ-5 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des ACQ-5 zur Baseline</i> ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID)</i> ○ <i>Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$)</i> ○ <i>Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)</i> ● Asthmakontrolle anhand ACQ-6 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des ACQ-6 zur Baseline</i> ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID)</i> ○ <i>Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 $\leq 0,75$)</i> ○ <i>Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$)</i> ● Asthmasymptome anhand Patiententagebuch <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum</i> ○ <i>Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline</i> ○ <i>Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline</i> ○ <i>Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline</i> ○ <i>Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline</i>

Nutzendimension	Endpunkte
<i>Lebensqualität</i>	<ul style="list-style-type: none"> • AQLQ(S)+12 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline</i> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtscore - Einschränkungen der Aktivität - Umwelteinflüsse - Emotionale Verfassung - Symptome ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)</i>
<i>Verträglichkeit</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Verträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>UE</i> ○ <i>SUE</i> ○ <i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i> ○ <i>UE von besonderem Interesse</i> ○ <i>UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$</i> ○ <i>UE, die zum Tod führten</i>
SIROCCO/CALIMA	
<i>Mortalität</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht erhoben; Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension <i>Verträglichkeit</i> adressiert
<i>Morbidität</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Exazerbationen <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Anteil Patienten mit:</i> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung) - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung) ○ <i>Jährliche Exazerbationsraten:</i> <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung ○ <i>Zeit bis zur ersten Exazerbation:</i> <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung • Asthmakontrolle anhand ACQ-5 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des ACQ-5 zur Baseline</i> ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID)</i> ○ <i>Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$)</i> ○ <i>Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)</i>

Nutzendimension	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> • Asthmakontrolle anhand ACQ-6 <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des ACQ-6 zur Baseline ○ Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID) ○ Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 $\leq 0,75$) ○ Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$) • Asthmasymptome anhand Patiententagebuch <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum ○ Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline ○ Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline ○ Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline ○ Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline • EQ-5D VAS <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline
Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • AQLQ(S)+12 <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtscore - Einschränkungen der Aktivität - Umwelteinflüsse - Emotionale Verfassung - Symptome ○ Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID) • PGIC <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Verträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten ○ UE von besonderem Interesse ○ UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$ ○ UE, die zum Tod führten
<p>ACQ-5/6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5/6 Einzelangaben; AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); EQ-5D: EuroQol-5D; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; OCS: orales Kortikosteroid; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Mortalität

Per definitionem ist *Mortalität* ein patientenrelevanter Endpunkt [26]. Dieser Endpunkt wurde in den zugrundeliegenden Studien dieses Dossiers nicht explizit erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension *Verträglichkeit*.

Morbidität

OCS-Dosisreduktion

Operationalisierung

ZONDA

Als Ziel der OCS-Reduktion wird eine Reduktion der täglichen OCS-Dosis auf die niedrigst-wirksame tägliche Dosis, oder sofern möglich ein vollständiges Absetzen der OCS-Erhaltungstherapie bei gleichzeitiger Erhaltung des Zustandes der individuellen Symptomkontrolle, angestrebt. Die Dosisreduktion erfolgt während der Reduktionsphase der Studie ZONDA, welche sich an eine vierwöchige OCS-Optimierungsphase und eine darauffolgende vierwöchige Induktionsphase anschließt.

Bei dem Endpunkt *OCS-Dosisreduktion* handelt es sich um einen präspezifizierten und wichtigen klinischen Endpunkt.

Folgende Kriterien mussten in ihrer Gesamtheit während der OCS-Optimierungsphase oder der OCS-Reduktionsphase erfüllt sein, damit ein Patient seine tägliche OCS-Dosis reduzieren konnte:

- FEV₁ vor Einnahme eines Bronchodilatators (prä-BD) $\geq 80\%$ der Baseline,
- morgendliche Lungenfunktion (*Peak Expiratory Flow*, PEF) $\geq 80\%$ der gemittelten morgendlichen Messungen im 14-tägigen Zeitraum vor der geplanten Studiervisite,
- $\leq 50\%$ Anstieg des mittleren nächtlichen Erwachens im 14-tägigen Zeitraum vor der geplanten Studiervisite, im Vergleich zur Baseline,
- Anwendung der SABA Notfallmedikation von nicht mehr als vier Inhalationen/Tag oberhalb des mittleren Wertes im 14-tägigen Zeitraum vor der geplanten Studiervisite im Vergleich zur Baseline, oder oberhalb von zwölf Inhalationen/Tag,
- keine Notwendigkeit die tägliche OCS-Dosis seit der letzten Visite zu erhöhen, um die individuelle Kontrolle der Asthmasymptomatik zu erhalten.

Wenn der Patient die oben genannten Kriterien zur Visite 3 nicht erfüllt, wird die weitere Reduktion der täglichen OCS-Dosis während der Optimierungsphase gestoppt und der Patient kehrt zu einer OCS-Dosis zurück, die mindestens ein Dosislevel höher als die aktuelle tägliche OCS-Dosis ist. Die optimierte OCS-Dosis nach Abschluss der Optimierungsphase wurde als Baseline definiert.

Die OCS-Reduktionsphase begann zu Visite 8 mit einer obligatorischen OCS-Reduktion. Ab Visite 9 wurde zu jeder Visite geprüft, ob der Patient die Titrationskriterien für eine OCS-Reduktion erfüllt. War dies nicht der Fall oder erlitt der Patient eine Asthmaexazerbation, so wurde der Patient auf seine vorherige niedrigst-wirksame Dosis zurückgestuft und auf dieser bis zum Behandlungsende stabil gehalten. Durch dieses Vorgehen wurde eine stabile individuelle Symptomkontrolle über den zeitlichen Studienverlauf hinweg sichergestellt.

SIROCCO/CALIMA

Dieser Endpunkt wurde in den Studien SIROCCO und CALIMA nicht erhoben.

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

- Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis
 - Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle
 - Kategorisierung der prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle
- Absolute Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle
- Anteil Patienten mit:
 - 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle
 - $\geq 50\%$ iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle
- OCS-Reduktion unter Cushing-Schwelle (tägliche Dosis $\leq 5,0$ mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle
 - Anteil Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg
 - Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle
 - Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle

Validität und Patientenrelevanz des erhobenen Endpunktes

Die Anwendung von OCS stellt nach internationalen Empfehlungen eine gängige Behandlungsmöglichkeit dar [3]. Die OCS zeichnen sich durch eine effektive Wirkungsweise und positive Effekte auf die Symptomkontrolle aus. Jedoch geht eine dauerhafte OCS-Therapie regelhaft mit medikamentenassoziierten Nebenwirkungen einher, die sich zum Teil erheblich auf den Gesundheitszustand der Patienten auswirken können. Beispielsweise haben Asthmapatienten, die mit OCS behandelt werden, gegenüber Patienten, die keine OCS-Therapie erhalten, ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Folgeerkrankungen wie z.B. Magengeschwüre, Sehverlust (Katarakt), adrenale Suppression, Gewichtszunahme, Diabetes, Osteoporose, die zu Knochenbrüchen und Verformung der Wirbelsäule führen kann, und sogar Tod [27]. Das Risiko von OCS-assoziierten unerwünschten Ereignissen ist bei Asthmapatienten bereits ab 30 Tagen OCS-Therapie pro Jahr deutlich erhöht [18, 19, 28]. Demzufolge ist die Reduktion der OCS-Anwendung ein in der Therapie des schweren Asthmas etabliertes und wichtiges Therapieziel (Reduzierung zukünftiger Risiken) zum Erreichen einer adäquaten Asthmakontrolle und spielt daneben auch im klinischen Alltag eines Asthmapatienten eine wichtige Rolle [3]. Des Weiteren ist die Reduktion von Erhaltungstherapien per se ein klinisch relevanter Endpunkt, der breite Akzeptanz vonseiten der EMA erhält [29].

Aus den vorgenannten Gründen stimmen AstraZeneca und der G-BA überein, dass es sich bei der *OCS-Dosisreduktion* um einen relevanten Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung handelt [7, 30].

Auswirkung der OCS-Dosisreduktion auf weitere Endpunkte

Sowohl im deutschen *Disease-Management-Programm* (DMP) als auch in (inter-)nationalen Leitlinien ist die Reduktion/Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ein erklärtes Therapieziel für Patienten mit Asthma [2, 3, 31]. Insbesondere eine Erhaltungstherapie mit OCS ist aufgrund der Gefahr von schweren Nebenwirkungen nur in Ausnahmefällen, bei sonst nicht-kontrollierbaren Verläufen und grundsätzlich in der niedrigst-wirksamen Dosis einzusetzen [2, 31]. Den Leitlinien und den Empfehlungen des DMP entsprechend, soll bei guter Asthmakontrolle über einen längeren Zeitraum die Reduktion der Therapie erwogen werden, um die individuelle niedrigst-wirksame Dosis zu erreichen und damit eine Minimierung von unerwünschten Nebenwirkungen zu erzielen [3, 31]. Für Patienten in GINA-Stufe 5 steht die Reduktion der OCS-Dosis im Zentrum der Empfehlungen für eine Deeskalation der Asthmaerhaltungstherapie [3].

Das heißt, die Ermittlung der niedrigst-wirksamen OCS-Dosis oder, sofern möglich, das vollständige Ausschleichen, ist Teil der für die Versorgungsrealität empfohlenen Behandlungsstrategie für Asthmapatienten mit OCS-Erhaltungstherapie. Die im Rahmen der Studie ZONDA durchgeführte *OCS-Dosisreduktion* erfolgte nach strengen Kriterien, sodass die OCS-Dosis nur dann reduziert werden durfte, wenn keine Verschlechterung der Symptomatik auftrat (siehe Abschnitt 4.2.5.2: Operationalisierung *OCS-Dosisreduktion* der Studie ZONDA sowie Studienprotokoll der Studie ZONDA [20]). Die durchgeführte OCS-Dosisreduktion bei gleichzeitiger Erhaltung des individuellen Zustandes der Asthmakontrolle spiegelt daher das Vorgehen in der Versorgungsrealität weitgehend wider. Eine Steigerung von Exazerbationen/Symptomen in der Vergleichsgruppe über das in der Versorgungsrealität zu erwartende Ausmaß ist aufgrund der strengen Kriterien und der engmaschigen Überwachung der Patienten im Rahmen der Studie ZONDA zumindest sehr unwahrscheinlich.

Eine statistisch signifikante Benralizumab-assoziierte Reduktion von Exazerbationen/Asthma-Symptomen im Vergleich zu dem in der Versorgungsrealität zu erwartenden Ausmaß kann als valider Vergleich angesehen werden und stellt zudem eine große, patientenrelevante Verbesserung von Morbiditätsparametern dar.

Selbst bei Annahme einer gewissen Unsicherheit des Effektes aufgrund der OCS-Dosisreduktion, spricht insbesondere das erhebliche Ausmaß des Effektes für eine Berücksichtigung des Endpunktes *Exazerbationen*.

Exazerbationen

Operationalisierung

ZONDA

Exazerbationen werden als akute Verschlechterung des Asthmas definiert. Das Auftreten einer schweren – d.h. klinisch relevanten – Exazerbation ist durch eine oder mehrerer der folgenden Konsequenzen gekennzeichnet:

- zeitweiliger Bolus/Stoßbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden (OCS-Stoßbehandlung in einer Dosierung, die mindestens ein Level oberhalb der gegenwärtigen Titrationsstufe liegt, für mindestens drei Tage, zur Behandlung der Symptomatik einer Asthmaverschlechterung),
- Besuch der Notaufnahme aufgrund von Asthma, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden erfordert oder
- Hospitalisierung aufgrund von Asthma.

Patienten, die eine Exazerbation erlitten, wurden nach Abklingen der Exazerbation wieder auf ihre vorhergehende nächst höhere OCS-Dosis, d.h. ihrer individuellen minimal wirksamen Dosis, gesetzt, um deren Symptomkontrolle weiterhin aufrecht zu erhalten.

Eine Verschlechterung des Asthmas wiederum ist als neue oder zunehmende Symptomatik und/oder Anzeichen (z.B. Untersuchung oder Lungenfunktion) definiert, die sich entweder auf den Patienten (patientengesteuert) oder auf das Asthmatagebuch (z.B. tagebuchgesteuert) bezieht.

Das elektronische Patiententagebuch war so programmiert, dass Patient und Prüfarzt bei Überschreiten der folgenden präspezifizierten Schwellenwerte zur Verschlechterung des Asthmas benachrichtigt wurden:

- Eine Abnahme des morgendlichen *Peak-Flow* $\geq 20\%$ an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Vergleich zur Baseline, und/oder
- Ein Anstieg in der Anwendung von Notfallmedikationen von vier oder mehr Stößen oder Anwendung eines neuen oder zusätzlichen Zerstäubers des Beta-Agonisten an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Vergleich zur durchschnittlichen Inanspruchnahme dieser Anwendungen während der Baseline und/oder
- Ein Anstieg von zwei des nächtlichen Erwachens aufgrund von Asthma über einen Siebentageszeitraum im Vergleich zum Durchschnitt während Baseline und/oder
- Eine Zunahme des Gesamtergebnisses der Asthmasymptome (Summe der Tage [Einschätzung am Abend] und Nächte [Einschätzung am Morgen] von mindestens zwei Einheiten oberhalb des Durchschnitts zur Baseline, oder der höchstmögliche Wert (täglich Wert von 6) an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen).

Wenn ein Exazerbationsereignis nicht mit einer Verschlechterung in mindestens einer der präspezifizierten objektiven Messungen assoziiert ist, muss der Prüfarzt seine Entscheidung, das Ereignis als Exazerbation einzustufen, begründen und dieses im eCRF dokumentieren. Ereignisse, die nicht durch eine objektive Messung unterstützt werden, gelten auch nicht als protokolldefinierte Exazerbation.

Wenn eine Asthmaexazerbation innerhalb ≤ 7 Tagen der letzten Dosis von systemischen Steroiden (oral, intramuskulär, i.v.), welche für eine vorherige Exazerbation verschrieben wurden, auftritt, wird dies als ein gemeinsames Exazerbationsereignis gezählt.

SIROCCO/CALIMA

Exazerbationen werden als akute Verschlechterung des Asthmas definiert. Das Auftreten einer schweren Exazerbation ist durch eine oder mehrere der folgenden Konsequenzen gekennzeichnet:

- OCS-Stoßbehandlung (definiert als eine Anwendung von systemischen Kortikosteroiden (oder zeitlichem Anstieg von stabilen OCS-Hintergrunddosen) für mindestens drei Tage),

- Besuch in der Notaufnahme bzw. einer Notfallambulanz (definiert als eine Untersuchung und Behandlung von <24 Stunden in einer Notaufnahme oder einer Notfallambulanz) aufgrund von Asthma, welches eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden erfordert (wie oben beschrieben),
- Hospitalisierung (definiert als Aufnahme in einer stationären Einrichtung und/oder Untersuchung und Behandlung in einer Gesundheitseinrichtung für ≥ 24 Stunden).

Patienten, die eine Exazerbation erlitten, wurden nach Abklingen der Exazerbation wieder auf ihre vorhergehende nächst höhere OCS-Dosis, d.h. ihrer individuellen minimal wirksamen Dosis, gesetzt, um deren Symptomkontrolle weiterhin aufrecht zu erhalten.

Eine Verschlechterung des Asthmas wiederum ist als neue oder zunehmende Symptomatik und/oder Anzeichen (z.B. Untersuchung oder Lungenfunktion) definiert, die sich entweder auf den Patienten (patientengesteuert) oder auf das Asthmatagebuch (z.B. tagebuchgesteuert) bezieht.

Das elektronische Patiententagebuch war so programmiert, dass Patient und Prüfarzt bei Überschreiten der folgenden präspezifizierten Schwellenwerte zur Verschlechterung des Asthmas, benachrichtigt wurden:

- Eine Abnahme des morgendlichen *Peak-Flow* $\geq 30\%$ an mindestens zwei von drei aufeinanderfolgenden Tagen im Vergleich zur Baseline (letzte zehn Tage des *Run-In*), und/oder
- Ein $\geq 50\%$ iger Anstieg in der Anwendung von Notfallmedikationen, einem neuen oder zusätzlichen Zerstäuber des Beta-Agonisten an mindestens zwei von drei aufeinanderfolgenden Tagen im Vergleich zur durchschnittlichen Inanspruchnahme dieser in den vorherigen Wochen und/oder
- Nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma, welches eine Notfallmedikation erfordert. Dies gilt für mindestens zwei von drei aufeinanderfolgenden Nächten und/oder
- Eine Zunahme des Gesamtergebnisses der Asthmasymptome (Summe der Tage [Einschätzung am Abend] und Nächte [Einschätzung am Morgen] von mindestens zwei Einheiten oberhalb des Durchschnitts der *Run-In*-Phase (letzte zehn Tage des *Run-In*), oder der höchst mögliche Wert (täglich Wert von 6) an mindestens zwei von drei aufeinanderfolgenden Tagen).

Wenn ein Exazerbationsereignis nicht mit einer Verschlechterung in mindestens einer der präspezifizierten objektiven Messungen assoziiert ist, muss der Prüfarzt seine Entscheidung, das Ereignis als Exazerbation einzustufen begründen und dieses im eCRF dokumentieren. Ereignisse, die nicht durch eine objektive Messung unterstützt werden, gelten auch nicht als protokolldefinierte Exazerbation.

Wenn eine Asthmaexazerbation, innerhalb ≤ 7 Tagen der letzten Dosis von systemischen Steroiden (oral, intramuskulär, i.v.), welche für eine vorherige Exazerbation verschrieben wurden, auftritt, wird dies als ein gemeinsames Exazerbationsereignis gezählt.

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

- Anteil Patienten mit:
 - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung)
 - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung)
- Jährliche Exazerbationsraten:
 - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung
 - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung
 - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung
 - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme
 - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
- Zeit bis zur ersten Exazerbation:
 - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung
 - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung
 - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung
 - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme
 - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung

Validität und Patientenrelevanz des erhobenen Endpunktes

Asthmaexazerbationen sind mit einem Anstieg von Symptomen wie Kurzatmigkeit, Husten, Keuchen, Engegefühl in der Brust und einer fortschreitenden Verschlechterung der Lungenfunktion verbunden [3]. Das Auftreten einer Exazerbation geht daher mit einer akuten Verschlechterung des asthmabezogenen Gesundheitszustandes des Patienten einher, wodurch die Lebensqualität und Morbidität der Patienten deutlich beeinträchtigt werden kann (siehe Modul 3). Infolgedessen steht die Patientenrelevanz des Endpunktes *Exazerbationen* außer Frage.

Im Rahmen der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien, wurde das Auftreten von schweren Exazerbationen evaluiert. Dabei sind schwere Exazerbationen laut EMA (Leitlinie zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln zur Behandlung von Asthma) und internationaler Fachgesellschaften (ERS/ATS Leitlinie zur Definition, Bewertung und Behandlung von schwerem Asthma) definiert als akute Verschlechterung des Asthmas, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden oder eine Erhöhung der Erhaltungsdosis für mindestens drei Tage oder eine Behandlung mit Kortikosteroiden in der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung aufgrund der Asthmaerkrankung erfordern [20, 29, 32-34]. Insgesamt können sämtliche in den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA erhobenen Exazerbationen damit als schwerwiegende Verschlechterungen der Symptomatik eingestuft werden. Darüber hinaus gilt das Auftreten einer schweren Exazerbation als Risikofaktor für zukünftige Exazerbationen und für damit einhergehende schwerwiegende Beeinträchtigungen der Morbidität und Lebensqualität bedingt durch eine erhöhte OCS-Therapie, Hospitalisierungen und mögliche Folgekomplikationen [3]. Die Vermeidung bzw. Reduktion von Exazerbationen stellt auch nach Einschätzung des G-BA ein erklärtes Therapieziel dar [31]. Daher ist der Endpunkt *Exazerbationen*, insbesondere bei der klinischen Wirksamkeitsprüfung von Substanzen, welche in die, der Asthmaerkrankung zugrundeliegenden, Entzündungsprozesse eingreifen und als dauerhafte Erhaltungstherapie eingesetzt werden sollen, von hoher klinischer Relevanz [3, 29]. Außerdem ist die Häufigkeit von Asthmaexazerbationen nach GINA ein relevanter Faktor in Bezug auf die Feststellung der bestehenden Asthmakontrolle.

Für die Wirksamkeitsprüfung in Hinblick auf den Endpunkt *Exazerbationen* wird der Anteil von Patienten mit Exazerbationen, die jährliche Exazerbationsrate sowie die Zeit bis zur ersten Exazerbation als klinisch relevant angesehen.

Asthmakontrolle anhand ACQ-5

Operationalisierung

ZONDA

Zur Beurteilung der Asthmakontrolle wurde der ACQ-5 ausgewertet. Der ACQ-5 ist eine Version des standardisierten und validierten Fragebogens zur Asthmakontrolle (ACQ) [35]. Der ACQ-5 bewertet die Häufigkeit und Schwere der Asthmasymptome (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot, Keuchen) des Patienten, erhebt aber im Gegensatz zum ACQ-6 nicht die Einnahme von SABA als Bedarfsmedikation [3]. Zudem wird, im Vergleich zum ursprünglichen ACQ-7, die Erfassung des FEV₁ ausgelassen [36]. Der ACQ-5 besteht aus fünf Fragen, die alle gleichgewichtet sind und auf einer Skala von 0 (gut kontrolliert) bis 6 (schlecht kontrolliert) bewertet werden. Der Mittelwert des ACQ-5 ist der Mittelwert der Antworten auf die fünf Fragen hinsichtlich der Asthmasymptome. Ein Mittelwert von $\leq 0,75$ steht für ein gut kontrolliertes Asthma, während Werte zwischen 0,75 und $\leq 1,5$ ein teilweise kontrolliertes Asthma und ein Wert von $> 1,5$ ein nicht kontrolliertes Asthma wiedergeben. [35]. Patienten, die ein nicht kontrolliertes Asthma aufweisen werden alternativ auch als unzureichend kontrolliert bezeichnet. Eine Änderung von mindestens 0,5 wird als klinisch relevant angesehen. Das ideale Therapieziel ist jedoch das Erreichen einer dauerhaft guten Asthmakontrolle (ACQ $\leq 0,75$) [37]. Kritische Auseinandersetzung und umfassende vergleichende Analysen von 64 randomisierten, kontrollierten Studien zur klinischen Prüfung von Asthmatherapien haben jedoch gezeigt, dass das Erreichen dieser MCID insbesondere dann als kaum erreichbar gilt, wenn der zu prüfende Wirkstoff zusätzlich zu einer bestehenden Erhaltungstherapie mit ICS/LABA verabreicht wird [38]. Vor dem Hintergrund der hier betrachteten Patientenpopulation stellt das Erreichen der MCID von mindestens 0,5 demnach ein ambitioniertes Behandlungsziel dar.

SIROCCO/CALIMA

Die Operationalisierung des Endpunktes *Asthmakontrolle anhand ACQ-5* entspricht der Operationalisierung der Studie ZONDA (siehe oben).

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

- Veränderung des ACQ-5 zur Baseline
- Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID)
- Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$)
- Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)

Validität und Patientenrelevanz des erhobenen Endpunktes

Der Endpunkt *Asthmakontrolle* ist ein klinisch relevanter Endpunkt. Eine schlechte Kontrolle des Asthmas bzw. der Asthmasymptome ist mit einem erhöhten Risiko für Asthmaexazerbationen verbunden [3]. Beim ACQ-5 handelt es sich um eine Version des standardisierten, validierten ACQ [3, 35, 37], der zur Bewertung der Asthmakontrolle verwendet wird und u.a. in zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA berücksichtigt wurde [7]. Gemäß GINA-Leitlinie ist die Erfassung der Asthmakontrolle essentiell, da eine schlechte Kontrolle der Asthmasymptome mit einem erhöhten Risiko eine Asthmaexazerbation zu erleiden, verbunden ist [3]. Daher zeigt sich eine Patientenrelevanz des Endpunktes *Asthmakontrolle anhand ACQ-5*.

Asthmakontrolle anhand ACQ-6

Operationalisierung

ZONDA

Die Beurteilung der Asthmakontrolle wurde auch mittels des ACQ-6 erhoben. Der ACQ-6 ist wie bereits der ACQ-5 eine Version des standardisierten und validierten ACQ [35]. Der ACQ-6 bewertet die Häufigkeit und Schwere der Asthmasymptome (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot, Keuchen) des Patienten und erhebt im Gegensatz zum ACQ-5 die Einnahme von SABA als Bedarfsmedikation [3]. Beim ACQ-6 wird wiederum im Vergleich zum ursprünglichen ACQ-7, die Erfassung der FEV₁ ausgelassen. Der ACQ-6 besteht aus sechs Fragen, die alle gleichgewichtet sind und auf einer Skala von 0 (gut kontrolliert) bis 6 (schlecht kontrolliert) bewertet werden. Ein Mittelwert von $\leq 0,75$ steht für ein gut kontrolliertes Asthma, während Werte zwischen 0,75 und $\leq 1,5$ ein teilweise kontrolliertes Asthma und ein Wert von $> 1,5$ ein nicht kontrolliertes Asthma wiedergeben [35]. Patienten, die ein nicht kontrolliertes Asthma aufweisen werden alternativ auch als unzureichend kontrolliert bezeichnet. Eine Änderung von mindestens 0,5 wird als klinisch relevant angesehen. Das ideale Therapieziel ist jedoch das Erreichen einer dauerhaft guten Asthmakontrolle (ACQ $\leq 0,75$) [37]. Kritische Auseinandersetzung und umfassende vergleichende Analysen von 64 randomisierten, kontrollierten Studien zur klinischen Prüfung von Asthmatherapien haben jedoch gezeigt, dass das Erreichen dieser MCID insbesondere dann als kaum erreichbar gilt, wenn der zu prüfende Wirkstoff zusätzlich zu einer bestehenden Erhaltungstherapie mit ICS/LABA verabreicht wird [38]. Vor dem Hintergrund der hier betrachteten Patientenpopulation stellt das Erreichen der MCID von mindestens 0,5 demnach ein ambitioniertes Behandlungsziel dar.

SIROCCO/CALIMA

Die Operationalisierung des Endpunktes ACQ-6 entspricht der Operationalisierung der Studie ZONDA (siehe oben).

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

- Veränderung des ACQ-6 zur Baseline
- Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID)
- Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 $\leq 0,75$)
- Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$)

Validität und Patientenrelevanz des erhobenen Endpunktes

Der Endpunkt *Asthmakontrolle* ist ein klinisch relevanter Endpunkt. Eine schlechte Kontrolle des Asthmas bzw. der Asthmasymptome ist mit einem erhöhten Risiko für Asthmaexazerbationen verbunden [3]. Beim ACQ-6 handelt es sich wie schon beim ACQ-5 um eine Version des standardisierten, validierten Endpunktes ACQ [3, 35, 37], der zur Bewertung der Asthmakontrolle verwendet wird. Das Ausmaß des Einsatzes von Notfallmedikationen in Form von SABA (Hübe/Tag) spiegelt dabei gemäß Protokoll akute Symptomverschlechterungen wider und ist daher direkt patientenrelevant. Gemäß GINA-Leitlinie ist die Erfassung der Asthmakontrolle essentiell, da eine schlechte Kontrolle der Asthmasymptome mit einem erhöhten Risiko eine Asthmaexazerbation zu erleiden, verbunden ist [3]. Daher zeigt sich eine Patientenrelevanz des Endpunktes *Asthmakontrolle anhand ACQ-6*.

Asthmasymptome anhand Patiententagebuch

Operationalisierung

ZONDA

Die Erfassung der Asthmasymptome mittels des Patiententagebuchs lässt Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand des Patienten zu. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes wird durch eine Abnahme der Symptome gezeigt.

Mittels des Patiententagebuchs werden die Asthmasymptome, der Gebrauch von SABA als Notfallmedikation sowie der Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthmasymptomen erfasst.

Asthmasymptome:

- Die Erhebung der Asthmasymptome erfolgt täglich morgens und nachts ausgehend von Visite 1 bis Studienende sowie bei Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation.
- Die Erhebung am Morgen (Tagzeit) ist definiert als Zeitraum zwischen der Messung der Lungenfunktion am Morgen und der Messung der Lungenfunktion am Abend. Die Erhebung in der Nacht (Nachtzeit) ist definiert als Zeitraum zwischen der Lungenfunktionsmessung am Abend (zur Schlafenszeit) und der Lungenfunktionsmessung am Morgen.

- Der Patient stuft die Schwere der Symptome anhand einer Vierpunkteskala von 0 (keine Symptome) bis 3 (schwere Symptome) ein.
- Die Bedeutung der Antworten ist abhängig vom Erhebungszeitpunkt. Dabei bedeutet die Antwortmöglichkeit 3 am Morgen, dass der Patient aufgrund von Asthma nicht schlafen kann. Abends bedeutet die Antwortmöglichkeit 3, dass der Patient seine normalen Aktivitäten aufgrund von Asthma nicht ausführen kann. Die Antwortmöglichkeit 0 zeigt an, dass keine Asthmasymptome vorliegen.
- Das Gesamtergebnis kann zwischen 0 und 6 liegen. Eine Abnahme des Ergebnisses zeigt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten an.
- Ein symptomfreier Tag ist definiert als eine 24-stündige Periode, während des Behandlungszeitraumes, in der der Patient keine Asthmasymptome, also einen Score von null, berichtet. Der Anteil symptomfreier Tage berechnet sich aus der Zahl der symptomfreien Tage pro Patient geteilt durch die Gesamtzahl von Tagen mit ausgefülltem Patiententagebuch während der Behandlungszeit.

Notfallmedikation:

- Die Erhebung des Gebrauchs von SABA als Notfallmedikation erfolgt zweimal täglich. Die Erfassung der Anzahl der zwischen den Lungenfunktionsmessungen am Morgen und am Abend eingenommenen Hübe, erfolgt am Abend. Die Anzahl der zwischen den Lungenfunktionsmessungen am Abend und am Morgen (nachts) eingenommenen Hübe wird am folgenden Morgen erfasst.

Nächtliches Erwachen:

- Das nächtliche Erwachen aufgrund von Asthma wird durch den Patienten im Tagebuch jeden Morgen durch die Beantwortung der Frage ob er/sie während der Nacht aufgrund von Asthmasymptomen erwachte („ja“ oder „nein“) beantwortet.
- Der Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma berechnet sich aus der Anzahl an Nächten mit Erwachen geteilt durch die Anzahl an Nächten mit diesbezüglich ausgefülltem Patiententagebuch.

SIROCCO/CALIMA

Die Erfassung der Asthmasymptome mittels des Patiententagebuchs lässt Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand des Patienten zu. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes wird durch eine Abnahme der Symptome gezeigt.

Mittels des Patiententagebuchs werden die Asthmasymptome, der Gebrauch von SABA als Notfallmedikation sowie der Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthmasymptomen erfasst.

Asthmasymptome:

- Die Erhebung der Asthmasymptome erfolgt täglich morgens und abends ausgehend von Visite 2 bis Studienende sowie bei Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation.
- Die Erhebung am Morgen (Tagzeit) ist definiert als Zeitraum zwischen der Messung der Lungenfunktion am Morgen und der Messung der Lungenfunktion am Abend. Die Erhebung in der Nacht (Nachtzeit) ist definiert als Zeitraum zwischen der Lungenfunktionsmessung am Abend (zur Schlafenszeit) und der Lungenfunktionsmessung am Morgen.
- Der Patient stuft die Schwere der Symptome anhand einer Vierpunkteskala von 0 (keine Symptome) bis 3 (schwere Symptome) ein.
- Die Bedeutung der Antworten ist abhängig vom Erhebungszeitpunkt. Dabei bedeutet die Antwortmöglichkeit 3 am Morgen, dass der Patient aufgrund von Asthma nicht schlafen kann. Abends bedeutet die Antwortmöglichkeit 3, dass der Patient seine normalen Aktivitäten aufgrund von Asthma nicht ausführen kann. Die Antwortmöglichkeit 0 zeigt an, dass keine Asthmasymptome vorliegen.
- Das Gesamtergebnis kann zwischen 0 und 6 liegen. Eine Abnahme des Ergebnisses zeigt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten an.
- Ein symptomfreier Tag ist definiert als eine 24-stündige Periode, während des Behandlungszeitraumes, in der der Patient keine Asthmasymptome, also einen Score von null, berichtet hat. Der Anteil symptomfreier Tage berechnet sich aus der Zahl der symptomfreien Tage pro Patient geteilt durch die Gesamtzahl von Tagen mit ausgefülltem Patiententagebuch während der Behandlungszeit.

Notfallmedikation:

- Die Erhebung des Gebrauchs von SABA als Notfallmedikation erfolgt zweimal täglich. Die Erfassung der Anzahl der zwischen den Lungenfunktionsmessungen am Morgen und am Abend eingenommenen Hübe erfolgt am Abend. Die Anzahl der zwischen den Lungenfunktionsmessungen am Abend und am Morgen (nachts) eingenommenen Hübe wird am folgenden Morgen erfasst.

Nächtliches Erwachen:

- Das nächtliche Erwachen aufgrund von Asthma wird durch den Patienten im Tagebuch jeden Morgen durch die Beantwortung der Frage ob er/sie während der Nacht aufgrund von Asthmasymptomen erwachte („ja“ oder „nein“) beantwortet.
- Der Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma berechnet sich aus der Anzahl an Nächten mit Erwachen geteilt durch die Anzahl an Nächten mit diesbezüglich ausgefülltem Patiententagebuch.

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

- Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum
- Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline
- Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline
- Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline
- Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline

Validität und Patientenrelevanz des erhobenen Endpunktes

Die Symptome entsprechen den vom Patienten direkt wahrgenommenen Beeinträchtigungen durch das Asthma und werden täglich in einem selbst auszufüllenden Patiententagebuch von diesem erfasst. Die Erfassung der Symptome mit Hilfe eines Patiententagebuches plus entsprechender Adhärenz-Überprüfungen bei den Studienvisiten stellt folglich ein valides Erhebungsinstrument dar.

Die Asthmasymptome werden von den Patienten direkt wahrgenommen und sind deshalb auch unmittelbar patientenrelevant. Asthmasymptome schränken die Aktivitäten des Patienten ein, sind oft mit einem erheblichen Leidensdruck assoziiert, beeinträchtigen die Lebensqualität und können insbesondere bei starker Ausprägung auch psychische Folgen (z.B. Ängste bis hin zur Todesangst bei starker Dyspnoe) haben.

Die Erhebung von Asthmasymptomen lässt somit Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand des Patienten zu. Dabei wird von einer geplanten, regelmäßigen Gabe von Notfallmedikationen bei Abwesenheit von Asthmasymptomen und/oder unabhängig von Aktivitäten oder nur zur Vorbeugung abgeraten. Sollten vorbeugende Inhalationen in Absprache mit dem Prüfarzt auftreten, so waren diese nicht im Patiententagebuch, sondern in anderer Form (medizinische Dokumentation, eCRF) zu erfassen. Lässt sich aus dem Patiententagebuch ein erhöhter Einsatz von Notfallmedikation ableiten, so ist dieser folglich ein valider Proxy für eine akute Verschlechterung der Asthmasymptomatik. Es werden dabei nur patientenrelevante Verschlechterungen erfasst, da der Patient in dem Moment selbst den Einsatz der Notfallmedikation als notwendig erachtet. Weiter stellt die regelmäßige Überprüfung des Einsatzes von Notfallmedikation auch nach GINA ein relevantes und valides Maß für die Verlaufskontrolle der Asthmasymptomatik dar [3]. Zusätzlich wurde ein erhöhter Einsatz von Notfallmedikation mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei Asthmapatienten assoziiert [39, 40].

Das Score-System, welches dem von AstraZeneca entwickelten und langjährig eingesetzten Asthmasymptom-Scores zugrunde liegt, erfasst den Schweregrad der Symptomatik aus Patientensicht und verdeutlicht somit den Gesundheitszustand des Patienten. Aufgrund der breiten Akzeptanz dieses Fragebogens zur Evaluierung der Asthmasymptomatik, wurde die Erhebung des Asthmasymptom-Scores im Rahmen der vorliegenden Studien insbesondere von der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) stark befürwortet. Das Erreichen einer ganzheitlichen Asthmakontrolle, welche sich aus den beiden Komponenten der Symptomkontrolle, sowie der Minimierung zukünftiger asthmabezogener Risiken zusammensetzt, ist ein zentrales Therapieziel. Folglich handelt es sich bei den *Asthmasymptomen* um einen patientenrelevanten Endpunkt.

EQ-5D VAS

Operationalisierung

ZONDA

Dieser Endpunkt wurde in der Studie ZONDA nicht erhoben.

SIROCCO/CALIMA

Der EQ-5D ist ein standardisiertes Messinstrument zur Erfassung des patientenberichteten Gesundheitszustandes. Die visuelle Analogskala (VAS) ist eine von zwei Komponenten des EQ-5D [41]. Mittels der VAS des EQ-5D hat der Patient die Möglichkeit auf einer Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) seinen Gesundheitszustand selbst einzuschätzen.

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

- Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline

Validität und Patientenrelevanz des erhobenen Endpunktes

Der EQ-5D ist ein allgemein anerkanntes, weitverbreitetes, standardisiertes und validiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitszustandes des Patienten [42]. Mittels des EQ-5D kann der aktuell selbstberichtete Gesundheitszustand des Patienten abgebildet werden. Der Gesundheitszustand wird vom Patienten direkt wahrgenommen und ist deshalb unmittelbar patientenrelevant.

Der auf den fünf Dimensionen basierende EQ-5D Indexscore wird vom G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung als Nutzwert interpretiert und daher nicht berücksichtigt [43]. Die EQ-5D VAS bildet dagegen den derzeitigen patientenberichteten Gesundheitszustand ab. Der EQ-5D VAS wurde vom G-BA bereits in früheren Verfahren akzeptiert [43]. In diesen Verfahren wurde der Endpunkt *EQ-5D VAS* der Endpunktkategorie *Morbidität* zugeordnet [43].

Lebensqualität

AQLQ(S)+12

Operationalisierung

ZONDA

Der AQLQ(S)+12 ist die modifizierte Version des standardisierten, validierten Fragebogens zur Lebensqualität bei Asthma (AQLQ). Der AQLQ misst die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Asthma im Alter von ≥ 17 Jahren, während der modifizierte und validierte AQLQ(S)+12 für die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Asthma im Alter von ≥ 12 Jahren eingesetzt wird [44]. Der AQLQ(S)+12 wird monatlich erhoben und beinhaltet 32 Fragen zu vier getrennten Bereichen (Symptome, Einschränkungen der Aktivität, Emotionale Verfassung und Umwelteinflüsse). Patienten bewerten ihre Verfassung durch das Beantworten der 32 Fragen mittels einer Siebenpunkteskala (7=keine Beeinträchtigung bis 1=starke Beeinträchtigung). Hierbei werden die Patienten gebeten, sich an ihre Erfahrungen während der vergangenen zwei Wochen zu erinnern.

Der *Gesamtscore* entspricht dem Mittelwert aller 32 Fragen, während der Score einer einzelnen Domäne dem Mittelwert der Antworten der einzelnen Domäne entspricht. Veränderungen von $\geq 0,5$ Punkten des *Gesamtscores* werden als klinisch relevant betrachtet [44, 45]. Kritische Auseinandersetzung und umfassende vergleichende Analyse von 64 randomisierten, kontrollierten Studien zur klinischen Prüfung von Asthmatherapien haben jedoch gezeigt, dass das Erreichen dieser MCID insbesondere dann als kaum erreichbar gilt, wenn der zu prüfende Wirkstoff zusätzlich zu einer bestehenden Erhaltungstherapie mit ICS/LABA verabreicht wird [38]. Vor dem Hintergrund der hier betrachteten Patientenpopulation stellt das Erreichen der MCID von mindestens 0,5 demnach ein ambitioniertes Behandlungsziel dar.

SIROCCO/CALIMA

Die Operationalisierung des Endpunktes *AQLQ(S)+12* entspricht der Operationalisierung der Studie ZONDA (siehe oben).

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

- Veränderung des *AQLQ(S)+12* zur Baseline
 - Gesamtscore
 - Einschränkungen der Aktivität
 - Umwelteinflüsse
 - Emotionale Verfassung
 - Symptome
- Anteil Patienten mit Verbesserung des *AQLQ(S)+12* um $\geq 0,5$ (MCID)

Validität und Patientenrelevanz des erhobenen Endpunktes

Bei dem Endpunkt *AQLQ(S)+12* handelt es sich um einen validierten Fragebogen [44]. Die Erhebung des validierten *AQLQ(S)+12* gibt Auskunft über den gegenwärtigen Zustand des Patienten und bildet dessen Lebensqualität ab. Die Veränderung der Lebensqualität ist per definitionem patientenrelevant [26].

PGIC

Operationalisierung

ZONDA

Dieser Endpunkt wurde in der Studie ZONDA nicht erhoben.

SIROCCO/CALIMA

Der PGIC ist ein indikationsübergreifender Fragebogen, welcher zur Gesamtbewertung der Behandlung eingesetzt wird. Dieser Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Die Beurteilung der Behandlung erfolgt beim PGIC anhand von sieben Kategorien (1=sehr stark verbessert bis 7=sehr stark verschlechtert). Hierbei wird die Veränderung des Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn evaluiert.

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

- Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn

Validität und Patientenrelevanz des erhobenen Endpunktes

Der PGIC ist ein indikationsübergreifendes Erhebungsinstrument, der den Behandlungserfolg beurteilt und so einen Rückschluss auf den gegenwärtigen Gesundheitszustand des Patienten zulässt. Aus diesem Grund ist der PGIC ein geeignetes Messinstrument zur Darstellung der Lebensqualität. Somit stellt der *PGIC* einen patientenrelevanten Endpunkt dar [46-52]. Der PGIC wurde bereits im Rahmen der Nutzenbewertung von Ruxolitinib zur Bewertung des individuellen Therapieerfolges anerkannt [53].

Verträglichkeit

UE

Operationalisierung

ZONDA

UE, die im Rahmen des Endpunktes *Verträglichkeit* erfasst wurden, sind klinisch relevant. Sie wurden nach internationalen Standards der guten klinischen Praxis im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und anhand der letzten Version des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 18.1) zusammengefasst.

Ein UE ist für die Studie ZONDA definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder einer Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes während der Behandlungsdauer, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Produkt vermutet wird oder nicht. Ein unerwünschter medizinischer Zustand konnte ein Symptom (z.B. Übelkeit, Schmerzen in der Brust), ein Krankheitszeichen (z.B. Tachykardie, vergrößerte Leber) oder ein abnormes Untersuchungsergebnis (z.B. Laborbefunde, Elektrokardiogramm) sein. Zu den UE zählen sowohl die schwerwiegenden, als auch die nicht-schwerwiegenden UE.

Ein SUE ist definiert als ein UE, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

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

SIROCCO/CALIMA

Die Operationalisierung des Endpunktes *Verträglichkeit* entspricht der Operationalisierung der Studie ZONDA (siehe oben).

Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:

- UE
- SUE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE von besonderem Interesse
- UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$
- UE, die zum Tod führten

Validität und Patientenrelevanz des erhobenen Endpunktes

Die *UE* sind per definitionem ein patientenrelevanter Endpunkt. Das Auftreten eines UE kann zu einer Veränderung der initial gewählten Therapie oder ihrem Abbruch führen. Dies kann mit einer Verminderung der Effektivität einer Behandlung einhergehen. Durch das Auftreten von UE kann die Lebensqualität eines Patienten sowohl unmittelbar als auch mittelbar beeinträchtigt werden.

Statistische Auswertung der Endpunkte

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte auf Basis der mITT-Population und die Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte erfolgte auf Basis der dazugehörigen *Safety*-Population. Die mITT-Population umfasst Patienten der ITT-Population, bei denen Anforderungen bzgl. der Intervention sowie der Patientencharakteristika gemäß deutscher Zulassung erfüllt wurden. Zusätzlich wurden bei der Definition der mITT-Population nur Patienten berücksichtigt, die für eine Therapie im Sinne der Versorgungsrealität infrage kamen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Zusätzlich zu den Hauptanalysen für die Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA (auf Basis der mITT-Population) wurde im Rahmen der Studie ZONDA eine Sensitivitätsanalyse (auf Basis der mITT-Population, mit Ausschluss von Protokollabweichern im Rahmen eines konservativen Ansatzes) durchgeführt. Zudem wurden die Studien SIROCCO und CALIMA meta-analytisch zusammengefasst.

Im vorliegenden Modul 4A wurden folgende Daten im Ergebnisteil berichtet:

Verlaufsbeobachtungen

Zur Analyse für kontinuierliche Endpunkte wurden entweder das *Ordinary-Least-Squares Mean* Modell, MMRM-Analysen, der *Wilcoxon-Rank-Sum-Test* oder ein negativ-binomiales Modell angewandt.

Ordinary-Least-Squares Mean Modell

Für kontinuierliche Endpunkte wurden im Falle des *Ordinary-Least-Squares Mean* Modells für die dazugehörigen Endpunkte tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer in der mITT-Population (N) sowie der Anteil von Studienteilnehmern mit Ereignis (n (%)), der Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) sowie die mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen (als *Least Square Means* (LSM)-Differenz) inkl. 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert dargestellt.

MMRM-Analysen

Im Falle der MMRM-Analysen wurden die Ergebnisse bzgl. Anzahl der Studienteilnehmer in der mITT-Population (N), Anzahl der Studienteilnehmer in der Analyse (n), die Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) zu Studienbeginn (Baseline) und zum Behandlungsende sowie die Veränderung zur Baseline als Mittelwertdifferenz (MWD) mit Standardabweichung (SD) pro Behandlungsgruppe tabellarisch dargestellt. Der Behandlungseffekt wurde durch die mittlere Differenz der Veränderungen zur Baseline in den Behandlungsgruppen (als LSM-Differenz) mit 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert quantifiziert.

Wilcoxon-Rank-Sum-Test

Bei Auswertung mittels *Wilcoxon-Rank-Sum-Test* enthält die tabellarische Darstellung der Ergebnisse die Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population (N) sowie die Anzahl der Studienteilnehmer pro Gruppe (n), den Median inkl. 95%-KI und den Hodges-Lehmann-Schätzer für die mediane Behandlungsdifferenz inkl. 95%-KI und zweiseitigem p-Wert.

Negativ binomiales Modell

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für diejenigen Endpunkte, welche mittels negativ binomiale Modell ausgewertet wurden, enthält die Anzahl der Studienteilnehmer in der mITT-Population (N), die Anzahl an Ereignissen, die Rohrate, die jährliche Exazerbationsrate inkl. 95%-KI und zweiseitigem p-Wert pro Behandlungsgruppe sowie den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen mittels *Rate Ratio* inkl. 95%-KI und zweiseitigem p-Wert.

Dichotome Endpunkte

Zur Analyse für dichotome Endpunkte wurden entweder das binär logistische Modell, ein *Proportional-Odds*-Modell oder der exakte Test nach Fisher angewandt.

Binär logistische Regressionsanalyse

Die tabellarische Ergebnisdarstellung für diejenigen Endpunkte, welche mit Hilfe eines binär logistischen Modells ausgewertet wurden, zeigt die Anzahl der Studienteilnehmer in der mITT-Population (N) sowie die Anzahl der Studienteilnehmer mit einem Ereignis pro Behandlungsgruppe (n (%)). Zusätzlich wurden für dichotome Zielvariablen das *Odds Ratio* (OR), das Relative Risiko (RR) und die absolute Risikodifferenz (ARD) mit jeweiligem 95%-KI und zweiseitigem p-Wert berechnet. Für die Berechnung des OR wurden relevante Kovariate entsprechend der Präspezifikation im statistischen Analyseplan (SAP) berücksichtigt. Bei der post-hoc Berechnung von RR und ARD wurde auf die Berücksichtigung dieser Kovariate verzichtet. Aufgrund entsprechender Stratifizierung und Randomisierung innerhalb der Studien wird von einem geringen Einfluss der Kovariate auf die berechneten Zielvariablen ausgegangen.

Die Interpretation der Ergebnisse findet, entsprechend der Präspezifizierungen und in Anlehnung an den jeweiligen Studienbericht, anhand des adjustierten OR statt. Bei negativen Ereignissen bedeuten die Effektschätzer OR bzw. $RR < 1$ einen Vorteil für Benralizumab und ein OR bzw. $RR > 1$ einen Vorteil für die zVT. Für den Effektschätzer ARD bedeuten Ergebnisse < 0 einen Vorteil für Benralizumab, Ergebnisse > 0 hingegen einen Vorteil für die zVT.

Proportional-Odds-Modelle

Bei Auswertung mittels *Proportional-Odds*-Modell werden die Anzahl der Studienteilnehmer in der mITT-Population (N) sowie die Anzahl in der jeweiligen Kategorie (n) dargestellt. Zusätzlich wird der Behandlungsunterschied als *Proportional Odds Ratio* inkl. 95%-KI und p-Wert quantifiziert.

Exakter Test nach Fisher

Mittels des exakten Tests nach Fisher wird ein zweiseitiger p-Wert berechnet und es werden tabellarisch zum betreffenden Endpunkt die Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population (N) sowie die Anzahl der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie (n (%)) dargestellt.

Time-to-Event-(TTE)-Endpunkte

Für diese Endpunkte wurden tabellarisch die Anzahl der Studienteilnehmer in der mITT-Population (N), die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis (n(%)) sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsgruppe angegeben (Ereigniszeit-Analyse). Im Falle der TTE-Analysen wurde der Behandlungseffekt als *Hazard Ratio* (HR) mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert angegeben (*Cox-Proportional-Hazard-Modell*).

Das Ergebnis wurde gleichermaßen als n.b. berichtet, unabhängig davon, ob die mangelnde Berechenbarkeit darauf zurückzuführen ist, dass die mediane Zeit bis zum Ereignis z.B. aufgrund der Fallzahlgröße nicht berechenbar war, oder ob die mediane Zeit bis zum Ereignis im Studienverlauf nicht erreicht wurde. Ergänzend zur tabellarischen Darstellung wurden außerdem die Kaplan-Meier-Kurven erstellt und stratifiziert nach den Behandlungsarmen, inklusive der Angabe der Anzahl an Patienten, die zu den ausgewählten Studienzeitpunkten unter Risiko standen, dargestellt.

Adjustierung

In den statistischen Modellen für die Berechnung der Effektschätzer von Verlaufsbeobachtungen, dichotomen Endpunkten sowie Ereigniszeit-Analysen wurden die relevanten Kovariaten, entsprechend der Präspezifikationen im jeweiligen SAP, berücksichtigt. Die Kovariaten können den jeweiligen Ergebnistabellen der Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3.1 entnommen werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Die Studien SIROCCO und CALIMA sind für eine Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Meta-Analyse hinsichtlich der Nutzendimensionen *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit* methodisch geeignet. Beide Studien verfügen über eine vergleichbare Fragestellung und ein ähnliches Studiendesign. Sie wurden im nahezu gleichen Zeitraum und in ähnlichen Regionen durchgeführt. In der Meta-Analyse wird nur die mITT-Population der Studien berücksichtigt, d.h. es werden nur Patienten der primären Population (hochdosierte ICS/LABA, ≥ 300 Eosinophile/ μL), bei denen Anforderungen bzgl. Intervention sowie der Patientencharakteristika gemäß deutscher Zulassung erfüllt wurden, berücksichtigt. Dementsprechend wurde der Behandlungsarm mit vierwöchiger Gabe (Q4W) von Benralizumab aus der Analyse ausgeschlossen. Zusätzlich wurde bei der Definition der mITT-Population berücksichtigt, inwiefern die enthaltene Patientenpopulation für eine Therapie im Sinne der Versorgungsrealität infrage kommt. Daher umfasst die mITT-Population für die Studien SIROCCO und CALIMA Patienten, welche bereits zur Baseline zusätzlich zu ihrer Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA mindestens eine *Add-On*-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA-Schemas erhalten (LAMA (Tiotropium) und/oder OCS).

Da für die Meta-Analyse individuelle Patientendaten (IPD) aus den Studien SIROCCO und CALIMA verfügbar sind, wurde das sehr effiziente Auswertungsverfahren einer IPD Meta-Analyse gewählt und basierend auf den definierten statistischen Modellen mit festen Effekten durchgeführt. Entscheidend für die Wahl eines statistischen Modells mit festen Effekten ist die niedrige Anzahl von Studien innerhalb der Meta-Analyse. Im Fall sehr weniger Studien (weniger als fünf) stößt die Anwendung von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten nämlich an ihre Grenzen, da im Fall sehr weniger Studien die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist. Gerade im Fall sehr weniger Studien sollte laut IQWiG-Methodenpapier daher die Anwendung des Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Erwägung gezogen werden [54].

Die Studie geht dabei als Effekt in die Adjustierung ein. Die Ergebnisdarstellung erfolgt graphisch in Form von *Forest*-Plots. Für binäre Variablen wird im Rahmen der Meta-Analyse das OR bzw. RR oder das *Rate Ratio* berechnet und inkl. 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert dargestellt. Bei kontinuierlichen Variablen wird entweder die LSM-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen inkl. 95%-KI und p-Wert dargestellt oder der Behandlungseffekt durch die LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen mit 95%-KI und p-Wert quantifiziert.

Zudem wird das Vorliegen einer möglichen Heterogenität mit Hilfe eines Heterogenitätstests statistisch getestet. Bei Vorliegen eines p-Werts von kleiner 0,05 wird von einer Heterogenität zwischen den Studien ausgegangen. Weiter wird das Ausmaß der Heterogenität mit Hilfe des I^2 -Maßes quantifiziert. Erreicht das I^2 -Maß einen Wert von über 75% so kann von einer substantiellen Heterogenität ausgegangen werden. Bei bedeutsamer Heterogenität ist zu prüfen, welche Faktoren diese erklären können. Dabei sind vor allem klinische und methodische Faktoren zu berücksichtigen, soweit sie für die jeweilige Fragestellung als relevant eingeschätzt werden. Bei meta-analytischer Zusammenfassung weniger Studien (weniger als fünf) ist zu berücksichtigen, dass eine verlässliche Schätzung der Heterogenität nicht möglich ist. Demnach ist die Spezifizierung, wann eine zu große Heterogenität vorliegt, immer kontextabhängig [54].

Grundsätzlich wurde der Gesamtschätzer zur Ableitung des Zusatznutzens nur dann herangezogen, wenn keine substantielle Heterogenität zwischen den Studien vorliegt. Dazu wird ein p-Wert kleiner 0,05 für den Heterogenitätstest sowie ein I^2 -Maß von über 75% zugrunde gelegt. Sollten sich die geschätzten Effekte auf Basis dieser Kriterien als zu heterogen erweisen, wurde die Lage des Effektschätzers, sowie mögliche Faktoren die der Heterogenität zugrunde liegen könnten, diskutiert.

Die IPD Meta-Analyse wurden analog zur Analyse der Einzelstudien, mit Hilfe von SAS Version 9.3 und SAS 9.4 auf einer SAS Enterprise Guide Oberfläche (Version 5.1) und mit Hilfe von STATA (Version 12.0), durchgeführt. Aufgrund der identischen Datenstruktur für die Studien SIROCCO und CALIMA ließen sich die patientenindividuellen Daten durch Einführen einer gemeinsamen „*End-of-Treatment Visit*“ Variablen zusammenfügen. Die graphische Darstellung der Ergebnisse der IPD Meta-Analyse erfolgte ebenfalls mit Hilfe von oben genannter SAS Software, indem die Datensätze aus den Einzelstudien und der IPD Meta-Analyse in SAS importiert und mittels PROC TEMPLATE Statements in *Forest-Plots*, Text und *Box-Plots* umgewandelt wurden. Das Heterogenitätsmaß (I^2 -Maß) zwischen den ursprünglichen Datensätzen wurde in STATA mit Hilfe der METAN Funktion bestimmt. Anschließend wurden die *Forest-Plots* durch PROC SGRENDER Statements in SAS generiert.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

In den eingeschlossenen Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und der Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren.

ZONDA

Es werden folgende Sensitivitätsanalysen dargestellt:

- Zusätzlich zum primären Endpunkt *prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis* wird eine präspezifizierte Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die die prozentuale Reduktion in den Kategorien der OCS-Dosen bewertet. Hierzu wird ein *Proportional-Odds*-Modell verwendet und die Behandlungsgruppe, Region und optimierte OCS-Dosis zur Baseline kontrolliert.
- Des Weiteren wird zur Unterstützung der Hauptanalyse eine Sensitivitätsanalyse im Rahmen eines konservativen Ansatzes durchgeführt, in der Protokollabweicher von der mITT-Population ausgeschlossen wurden (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1). Dieser Ansatz ist konservativer im Vergleich zur durchgeführten Sensitivitätsanalyse im Studienbericht. Die Daten der Hauptanalyse werden auf Basis der Sensitivitätsanalyse als robust eingeschätzt.

SIROCCO/CALIMA

Es wird folgende unterstützende Analyse präsentiert:

- Zusätzlich zum Endpunkt *jährliche Exazerbationsrate*, werden auch die jährlichen Exazerbationsraten auf Basis derjenigen Exazerbationen dargestellt, die durch einen Besuch in der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung oder ausschließlich durch einen Besuch in der Notaufnahme bzw. ausschließlich durch eine Hospitalisierung definiert wurden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für alle prädefinierten und für weitere post-hoc definierte Subgruppen wurden Interaktionstests durchgeführt, um mögliche Unterschiede im Therapieeffekt zu überprüfen. Die Ergebnisse der Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA wurden hinsichtlich potentieller Subgruppenunterschiede bzw. Effektmodifikationen untersucht. Folgende Subgruppen werden dargestellt:

Tabelle 4-7: Subgruppenanalysen der Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA

Patientencharakteristika	Subgruppenanalysen		
	ZONDA	SIROCCO	CALIMA
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • männlich • weiblich 		
Altersgruppe	<ul style="list-style-type: none"> • 18-<65 Jahre • ≥65 Jahre 		
Region	<ul style="list-style-type: none"> • Asien • Osteuropa • Europa ohne Osteuropa • Nordamerika • Rest-of-World 		
Region (EU) ^a	<ul style="list-style-type: none"> • EU • Nicht-EU 		
OCS-Tagesdosis (optimierte Baseline)	<ul style="list-style-type: none"> • <10 mg täglich • ≥10 mg täglich 	<ul style="list-style-type: none"> • k.A. 	<ul style="list-style-type: none"> • k.A.
OCS-Behandlung (Baseline)	<ul style="list-style-type: none"> • k.A. 	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein 	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein
BMI	<ul style="list-style-type: none"> • ≤35 kg/m² • >35 kg/m² 		
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • ≥3 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 • 3 • ≥4 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 • 3 • ≥4
Abstammung	<ul style="list-style-type: none"> • k.A. 	<ul style="list-style-type: none"> • weiß • nicht weiß oder afroamerikanisch • asiatisch • andere 	<ul style="list-style-type: none"> • weiß • nicht weiß oder afroamerikanisch • asiatisch • andere
Nasenpolypen (Baseline)	<ul style="list-style-type: none"> • k.A. 	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein 	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein
IgE-Level (Baseline)	<ul style="list-style-type: none"> • k.A. 	<ul style="list-style-type: none"> • ≤30 IU/L • >30-≤700 IU/L • >700 IU/L 	<ul style="list-style-type: none"> • ≤30 IU/L • >30-≤700 IU/L • >700 IU/L
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline)	<ul style="list-style-type: none"> • k.A. 	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein 	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein
Vorherige Behandlung mit Omalizumab	<ul style="list-style-type: none"> • k.A. 	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein 	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein

Patientencharakteristika	Subgruppenanalysen		
	ZONDA	SIROCCO	CALIMA
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) ^b	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein 		
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) ^c	<ul style="list-style-type: none"> • ja • nein 		
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 150 < 300$ • 300-450 • > 450 	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 300-449$ • ≥ 450 	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 300-449$ • ≥ 450
<p>a: Diese Subgruppenanalyse wurde zur Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die EU für die Studien SIROCCO und CALIMA post-hoc durchgeführt.</p> <p>b: Diese Subgruppenanalyse wurde post-hoc durchgeführt, um eine mögliche Effektmodifikation durch eine Begleittherapie mit Tiotropium bzw. die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die mITT-Population evaluieren zu können.</p> <p>c: Diese Subgruppenanalyse wurde post-hoc durchgeführt, um eine mögliche Effektmodifikation durch eine Begleittherapie mit Montelukast bzw. die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die mITT-Population evaluieren zu können.</p> <p>BMI: <i>Body Mass Index</i>, IgE: Immunglobulin E, IU: <i>International Unit</i>, k.A.: keine Angabe; OCS: orales Kortikosteroid; μL: Mikroliter</p>			

Die Subgruppenanalysen werden für die in Tabelle 4-1 dargestellten Endpunkte durchgeführt.

Die Subgruppenanalysen wurden mittels etablierter Methodik und den für den jeweiligen Endpunkt spezifizierten Modellen, unter Berücksichtigung des Subgruppen-Terms sowie der Interaktion von Behandlungsgruppe*Subgruppe durchgeführt und ausgewertet. Für alle Subgruppenanalysen wurden Interaktionstests basierend auf den jeweiligen Effektschätzern durchgeführt. Entsprechend der IQWiG-Methoden 5.0 [54] wurde ein Niveau von $\alpha=0,05$ des Interaktionstests als *Beleg* auf eine Effektmodifikation gewertet. Trat dieses Niveau für eine Subgruppe auf, so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und entsprechend der Angaben in Tabelle 4-8 bewertet.

Tabelle 4-8: Methodik zur Bewertung der Modifikation des Behandlungseffektes

Effekte in jeweiliger Subgruppe gleichgerichtet (ja/nein)	Unterschied der Effekte zwischen den Behandlungsarmen in Subgruppen signifikant (ja/nein)	Annahme einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch den Effektmodifikator (ja/nein)
ja	-	nein
nein	ja	ja
nein	nein	nein

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MI-CP166	ja	nein ^a	abgeschlossen	<u>Einmalbehandlung</u> <u>Studienhorizont:</u> 84 Tage <u>Mehrfachbehandlung</u> <u>Studiendauer:</u> 140 Tage	<u>Einzelndosis:</u> Benralizumab 1,0 mg/kg i.v. Placebo i.v. <u>Mehrfachdosis:</u> Benralizumab 100 mg 3xQ4W s.c. Benralizumab 200 mg 3xQ4W s.c. Placebo 3xQ4W s.c.
MI-CP186	ja	nein ^a	abgeschlossen	<u>Einmalbehandlung</u> <u>Studienhorizont:</u> 24 Wochen	Benralizumab 0,3 mg/kg an Studientag 0 i.v. Benralizumab 1,0 mg/kg an Studientag 0 i.v. Placebo an Studientag 0 i.v.
MI-CP197	ja	nein ^a	abgeschlossen	<u>Behandlungsdauer:</u> 8 Wochen <u>Studiendauer:</u> 25 Wochen	Benralizumab 25 mg 3xQ4W s.c. Benralizumab 100 mg 3xQ4W s.c. Benralizumab 200 mg 3xQ4W s.c. Placebo 3xQ4W s.c.
MI-CP220	ja	nein ^a	abgeschlossen	<u>Behandlungsdauer:</u> 48 Wochen <u>Studiendauer:</u> 66 Wochen	Benralizumab 2 mg 3xQ4W+4xQ8W s.c. Benralizumab 20 mg 3xQ4W+4xQ8W s.c. Benralizumab 100 mg 3xQ4W+4xQ8W s.c. Placebo 3xQ4W+4xQ8W s.c.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
KHK 4563-003	nein	nein	abgeschlossen	<u>Behandlungsdauer:</u> 48 Wochen <u>Studiendauer:</u> 92 Wochen	KHK4563 2 mg 3xQ4W+Q8W s.c. KHK4563 20 mg 3xQ4W+Q8W s.c. KHK4563 100 mg 3xQ4W+Q8W s.c. Placebo 3xQ4W+Q8W s.c.
CALIMA	ja	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsdauer:</u> 56 Wochen <u>Studiendauer:</u> 67 Wochen	Benralizumab 30 mg Q4W s.c. Benralizumab 30 mg 3xQ4W+Q8W s.c. Placebo s.c.
SIROCCO	ja	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsdauer:</u> 48 Wochen <u>Studiendauer:</u> 61 Wochen	Benralizumab 30 mg Q4W s.c. Benralizumab 30 mg 3xQ4W+Q8W s.c. Placebo s.c.
PAMPERO	ja	ja	abgebrochen	<u>Behandlungsdauer:</u> 48 Wochen <u>Studiendauer:</u> 62 Wochen	Benralizumab 30 mg Q4W s.c. Benralizumab 30 mg 3xQ4W+Q8W s.c. Placebo s.c.
ZONDA	ja	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsdauer:</u> 28 Wochen <u>Studiendauer:</u> 46 Wochen	Benralizumab 30 mg Q4W s.c. Benralizumab 30 mg 3xQ4W+Q8W s.c. Placebo s.c.
BISE	ja	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsdauer:</u> 12 Wochen <u>Studiendauer:</u> 24 Wochen	Benralizumab 30 mg Q4W s.c. Placebo s.c.
CER-21525	nein	nein	noch nicht begonnen	<u>Behandlungsdauer:</u> 20 Wochen <u>Studiendauer:</u> bis zu 28 Wochen	Benralizumab 30 mg 3xQ4W+Q8W s.c. Placebo s.c.
ALIZE	nein	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsdauer:</u> 12 Wochen <u>Studiendauer:</u> 23 Wochen	Benralizumab 30 mg Q4W s.c. Placebo s.c. In beiden Armen: Influenza Impfung in Woche 8

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
SOLANA	nein	ja	laufend	<u>Behandlungsdauer:</u> 12 Wochen <u>Studiendauer:</u> 22 Wochen	Benralizumab 30 mg Q4W s.c. Placebo s.c.
ANDHI	nein	ja	laufend	<u>Behandlungsdauer:</u> 24 Wochen <u>Studiendauer:</u> 32 Wochen	Benralizumab 30 mg Q8W s.c. Placebo s.c.
MIRACLE	nein	ja	laufend	<u>Behandlungsdauer:</u> 48 Wochen <u>Studiendauer:</u> 61 Wochen	Benralizumab 3xQ4W+Q8W s.c. Placebo s.c.
a: MedImmune LLC ist Sponsor der betreffenden Studie. MedImmune LLC ist seit 2007 ein Tochterunternehmen der AstraZeneca Unternehmensgruppe. i.v.: intravenös; s.c.: subkutan; Q4W/Q8W: einmal alle 4 bzw. 8 Wochen					

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

Stand der Information: 16. November 2017

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MI-CP166	Benralizumab wurde in einer nicht zulassungskonformen Dosis verabreicht
MI-CP186	Benralizumab wurde in einer nicht zulassungskonformen Dosis verabreicht
MI-CP197	Benralizumab wurde in einer nicht zulassungskonformen Dosis verabreicht
MI-CP220	Benralizumab wurde in einer nicht zulassungskonformen Dosis verabreicht
KHK 4563-003	Benralizumab wurde in einer nicht zulassungskonformen Dosis verabreicht
PAMPERO	Liegt nicht im Anwendungsgebiet
BISE	Liegt nicht im Anwendungsgebiet
ALIZE	Liegt nicht im Anwendungsgebiet
CER-21525	Noch nicht begonnen, keine Ergebnisse verfügbar
SOLANA	Laufend, keine Ergebnisse verfügbar

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ANDHI	Laufend, keine Ergebnisse verfügbar
MIRACLE	Laufend, keine Ergebnisse verfügbar

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

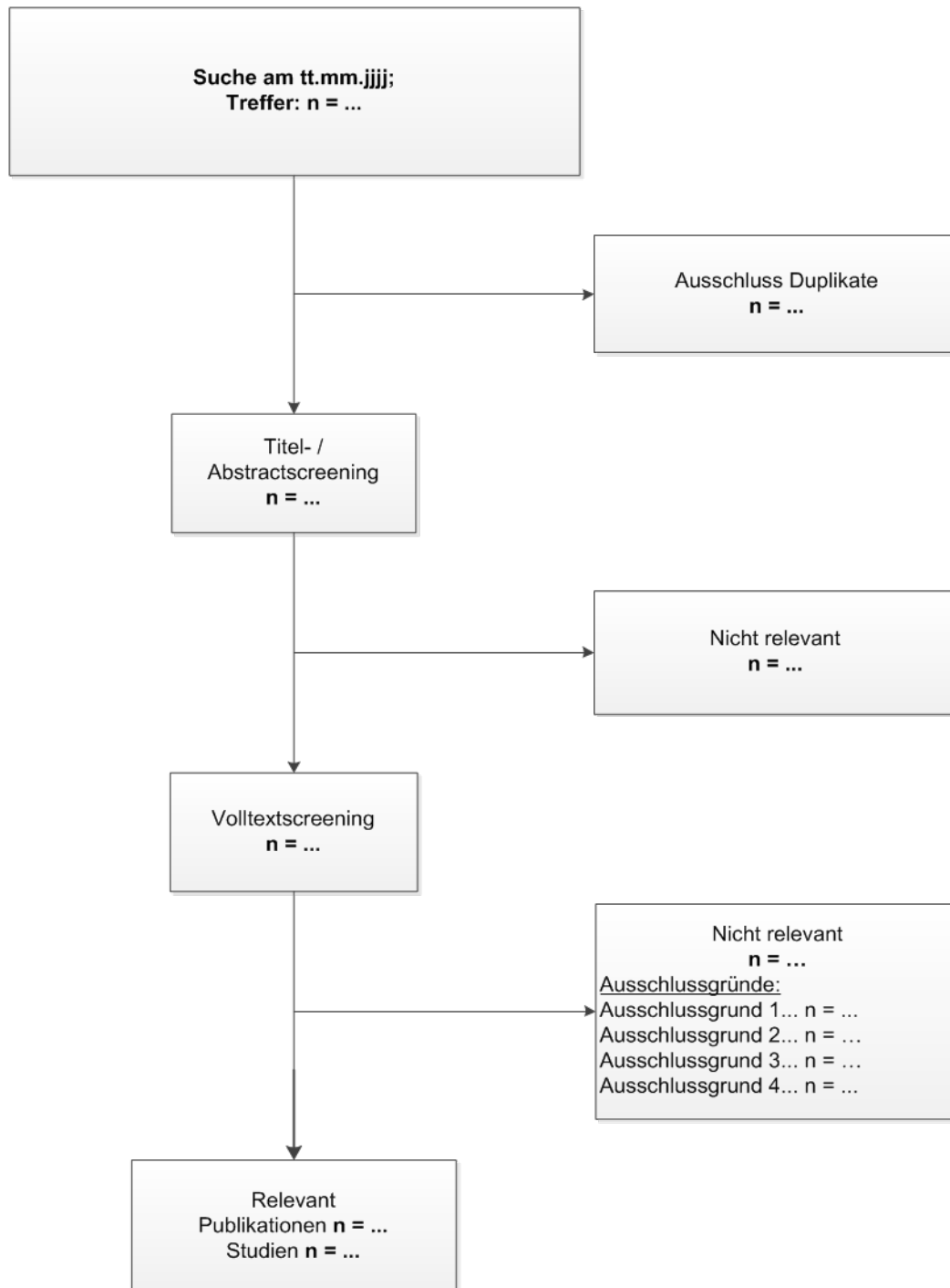


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

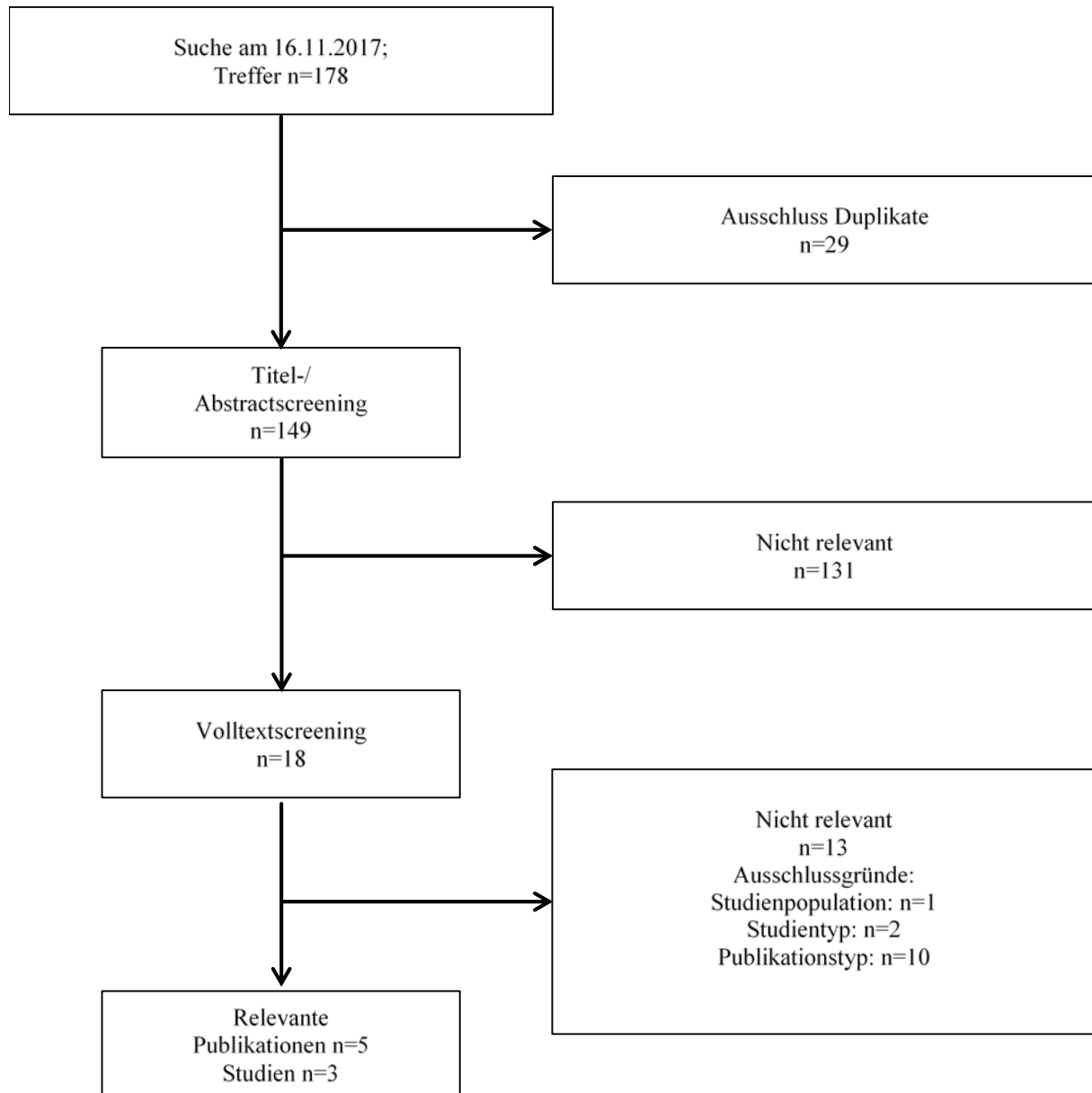


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 16. November 2017 statt und erzielte insgesamt 178 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=29) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 149 Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) gesichtet.

Es wurden drei identifizierte Studien als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ZONDA	clinicaltrials.gov: NCT02075255 [55] ICTRP: NCT02075255 [56] PharmNetBund: NCT02075255 [57] clincialtrialsregister.eu: NCT02075255 [58]	ja	ja	abgeschlossen
SIROCCO	clinicaltrials.gov: NCT01928771 [59] ICTRP: NCT01928771 [60] clincialtrialsregister.eu: NCT01928771 [61]	ja	ja	abgeschlossen
CALIMA	clinicaltrials.gov: NCT01914757 [62] ICTRP: NCT01914757 [63] PharmNetBund: NCT01914757 [64] clincialtrialsregister.eu: NCT01914757 [65]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 16. November 2017

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
ZONDA	ja	ja	nein	ja [20, 66, 67]	ja [55-58]	ja [68]
SIROCCO	ja	ja	nein	ja [32, 69, 70]	ja [59-61]	ja [71, 72]
CALIMA	ja	ja	nein	ja [33, 73, 74]	ja [62-65]	ja [72, 75]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ZONDA	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, dreiarmlig, placebokontrolliert	<u>ITT-Population:</u> Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit schwerem eosinophilem Asthma, die zur Erhaltung ihrer individuellen Asthmakontrolle eine OCS-Erhaltungstherapie für mind. 6 kontinuierliche Monate erhielten ^a . Zudem mussten die Patienten mindestens eine dokumentierte Asthmaexazerbation in den vorherigen 12 Monaten vor Studienbeginn aufweisen. <u>mITT-Population:</u> Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, welche bereits zur Baseline zusätzlich zu ihrer Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA mindestens eine Add-On-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA- Schemas erhalten haben (OCS oder OCS/LAMA).	<u>ITT-Population:</u> 30 mg Benra s.c. Q4W (n=72) 30 mg Benra s.c. Q8W (n=73) Placebo s.c. (n=75) <u>mITT-Population^b:</u> 30 mg Benra s.c. Q8W (n=73) Placebo s.c. (n=75)	<u>Run-in/</u> <u>OCS-Optimierung:</u> 6 Wochen (Visite 2-5) <u>Behandlung:</u> 28 Wochen (Visite 6-14) <u>Follow-up:</u> 36te Woche ^c (Visite 15)	12 Länder (Argentinien, Bulgarien, Chile, Deutschland, Frankreich, Kanada, Polen, Spanien, Südkorea, Türkei, Ukraine und USA) 28. April 2014 (Studienaufnahme) bis 08. August 2016 (Letzte Visite des letzten Teilnehmers)	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none">• Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none">• Kategorisierung der prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle• Anteil Patienten mit:<ul style="list-style-type: none">○ 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle○ ≥50%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • OCS-Reduktion unter Cushing-Schwelle (tägliche Dosis ≤5,0 mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis von ≤5,0 mg ○ Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis ≤5,0 mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle ○ Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle • Exazerbationen • Asthmakontrolle anhand ACQ-5 • Asthmakontrolle anhand ACQ-6 • Asthmasymptome anhand Patiententagebuch • AQLQ(S)+12 • Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SIROCCO	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, dreiarstig, placebokontrolliert	<u>ITT-Population:</u> Patienten (≥12 Jahre), deren schweres eosinophiles Asthma trotz Erhaltungstherapie mit mittel- oder hochdosierten ICS/LABA unzureichend kontrolliert blieb. ^d Zudem mussten die Patienten mindestens 2 dokumentierte Asthmaexazerbationen in den vorherigen 12 Monaten vor Studienbeginn aufweisen.	<u>ITT-Population:</u> 30 mg Benra s.c. Q4W (n=400) 30 mg Benra s.c. Q8W (n=398) Placebo s.c. (n=407) <u>mITT-Population^b:</u> 30 mg Benra s.c. Q8W (n=60) Placebo s.c. (n=55)	<u>Screening/Run-in:</u> min. 2 Wochen (Visite 2-4) <u>Behandlung:</u> 48 Wochen (Visite 4-17) <u>Follow-up:</u> 56te Woche ^e (Visite 18)	17 Länder (Australien, Brasilien, Bulgarien, Frankreich, Italien, Mexiko, Peru, Polen, Russland, Spanien, Südafrika, Südkorea, Türkei, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich, Vietnam) 19. September 2013 (Studienaufnahme) bis 05. April 2016 (Letzte Visite des letzten Teilnehmers)	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> Jährliche Exazerbationsrate definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung Zeit bis zur ersten Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		<p><u>mITT-Population:</u> Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma in der primären Population (hochdosierte ICS/LABA, ≥ 300 Eosinophile/μL), welche bereits zur Baseline zusätzlich zu ihrer Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA mindestens eine <i>Add-On</i>-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA-Schemas erhalten haben (OCS, LAMA (Tiotropium) oder beide).</p>				<ul style="list-style-type: none"> ○ definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ○ ausschließlich definiert durch Hospitalisierung ○ ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme ○ ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung ● Asthmakontrolle anhand ACQ-5 ● Asthmakontrolle anhand ACQ-6 ● Asthmasymptome anhand Patiententagebuch ● EQ-5D VAS ● AQLQ(S)+12 ● PGIC ● Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CALIMA	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, dreiarmlig, placebokontrolliert	<p><u>ITT-Population:</u> Patienten mit schwerem Asthma (≥ 12 Jahre), deren schweres eosinophiles Asthma trotz Erhaltungstherapie mit mittel- oder hochdosierten ICS/LABA unzureichend kontrolliert blieb.^d Zudem mussten die Patienten mindestens 2 dokumentierte Asthmaexazerbationen in den vorherigen 12 Monaten vor Studienbeginn aufweisen.</p>	<p><u>ITT-Population:</u> 30 mg Benra s.c. Q4W (n=425) 30 mg Benra s.c. Q8W (n=441) Placebo s.c. (n=440) <u>mITT-Population^b:</u> 30 mg Benra s.c. Q8W (n=44) Placebo s.c. (n=43)</p>	<p><u>Screening/Run-in:</u> min. 2 Wochen (Visite 2-4) <u>Behandlung:</u> 56 Wochen (Visite 4-19) <u>Follow-up:</u> 60te Woche^e (Visite 20)</p>	<p>11 Länder (Argentinien, Chile, Deutschland, Japan, Kanada, Philippinen, Polen, Rumänien, Schweden, Ukraine, USA) 21. August 2013 (Studienaufnahme) bis 11. März 2016 (Letzte Visite des letzten Teilnehmers)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Exazerbationsrate definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> ○ definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ○ definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung • Zeit bis zur ersten Exazerbation: <ul style="list-style-type: none"> ○ definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		<p><u>mITT-Population:</u> Erwachsene Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma in der primären Population (hochdosierte ICS/LABA, ≥ 300 Eosinophile/μL), welche bereits zur Baseline zusätzlich zu ihrer Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA mindestens eine <i>Add-On</i>-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA-Schemas erhalten haben (OCS, LAMA (Tiotropium) oder beide).</p>				<ul style="list-style-type: none"> ○ definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ○ ausschließlich definiert durch Hospitalisierung ○ ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme ○ ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung ● Asthmakontrolle anhand ACQ-5 ● Asthmakontrolle anhand ACQ-6 ● Asthmasymptome anhand Patiententagebuch ● EQ-5D VAS ● AQLQ(S)+12 ● PGIC ● Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>a: OCS-Erhaltungstherapie wird benötigt, um eine Asthmakontrolle zu erreichen. Weitere Erhaltungstherapien für/wegen der Asthmaerkrankung durften in der Studie ZONDA eingenommen werden.</p> <p>b: Siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.3.1.2.1. Anforderungen gemäß deutscher Zulassung wurden erfüllt</p> <p>c: Nur die Patienten, die nicht in die Extensionsstudie übergangen, durchliefen die <i>Follow-up</i> Visite.</p> <p>d: Weitere Erhaltungstherapien für/wegen der Asthmaerkrankung durften in den Studien SIROCCO und CALIMA eingenommen werden.</p> <p>e: Patienten, die nicht in die Extensionsstudie BORA übergangen, kehrten zwecks <i>Follow-up</i> zur Woche 56 und 60 zurück.</p> <p>ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); Benra: Benralizumab; EQ-5D: EuroQol-5D; GINA: <i>Global Initiative for Asthma</i>; ICS: inhalatives Kortikosteroid; ITT-Population: <i>Intention-to-treat</i>-Population; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der ITT- bzw. mITT-Population; OCS: orales Kortikosteroid; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; Q4W/Q8W: einmal alle 4 bzw. 8 Wochen; RCT: randomisierte klinische Studie; s.c.: subkutan; µL: Mikroliter; VAS: visuelle Analogskala</p> <p>Quelle: [67, 70, 74]</p>						

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

Studie	Intervention	Kontrolle	Begleitmedikation in beiden Behandlungsgruppen
ZONDA ^a	<ul style="list-style-type: none"> Woche 0-Woche 8: Benra 30 mg, s.c. Q4W Woche 12-Woche 24: Benra 30 mg, s.c. Q8W ergänzt durch Placeboinjektion (s.c.) in der dazwischenliegenden Woche 4 	<ul style="list-style-type: none"> Woche 0-Woche 8: Passendes Placebo, s.c. Q4W Woche 12-Woche 24: Passendes Placebo, s.c. Q4W 	<p><i>Erlaubte Begleitmedikationen während der Studie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide Selektive Beta-Agonisten LTRA Protonenpumpeninhibitoren Kortikosteroide^b <p><i>Nicht-erlaubte Begleitmedikationen während der Studie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Regelmäßige prophylaktische Gabe von SABA SAMA^c Grippeimpfstoff β-Blocker Andere anti-neoplastische Wirkstoffe Andere systemische Medikamente für obstruktive Atemwegserkrankungen Pneumokokken-Impfstoff Tetanus-Impfstoff
SIROCCO ^a	<ul style="list-style-type: none"> Woche 0-Woche 8: Benra 30 mg, s.c. Q4W Woche 12-Woche 44: Benra 30 mg, s.c. Q8W ergänzt durch Placeboinjektion (s.c.) in der dazwischenliegenden Woche 4 	<ul style="list-style-type: none"> Woche 0-Woche 8: Passendes Placebo, s.c. Q4W Woche 12-Woche 44: Passendes Placebo, s.c. Q4W 	<p><i>Erlaubte Begleitmedikationen während der Studie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide Selektive Beta-Agonisten (einschließlich LABA und SABA) LTRA <p><i>Nicht-erlaubte Begleitmedikationen während der Studie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Regelmäßige prophylaktische Gabe von SABA^d

Studie	Intervention	Kontrolle	Begleitmedikation in beiden Behandlungsgruppen
CALIMA ^a	<ul style="list-style-type: none"> Woche 0-Woche 8: Benra 30 mg, s.c. Q4W Woche 12-Woche 52: Benra 30 mg, s.c. Q8W ergänzt durch Placeboinjektion (s.c.) in der dazwischenliegenden Woche 4 	<ul style="list-style-type: none"> Woche 0-Woche 8: Passendes Placebo, s.c. Q4W Woche 12-Woche 52: Passendes Placebo, s.c. Q4W 	<p><i>Erlaubte Begleitmedikationen während der Studie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide Selektive Beta-Agonisten (einschließlich LABA und SABA) LTRA <p><i>Nicht-erlaubte Begleitmedikationen während der Studie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Regelmäßige prophylaktische Gabe von SABA^d
<p>a: Die Interventionsgruppe 30 mg Benra Q4W ist nicht in der mITT-Population enthalten, da dieses Dosierungsschema nicht der europäischen Zulassung entspricht.</p> <p>b: Steroide werden, wenn sie für eine andere Krankheit als Asthma angewandt werden, als Kortikosteroide und nicht als Glukokortikoide gelistet.</p> <p>c: SAMA waren als Notfallmedikation bei einer Verschlechterung des Asthmas (z.B. Verwendung sofern notwendig) abgesehen von akuten Asthmaexazerbationen, nicht erlaubt.</p> <p>d: Regelmäßig vorgesehene SABA (am häufigsten verwendet wurden Salbutamol/Salbutamolsulfat) → SABA wurden während der Studie als Notfallmedikation zur Behandlung der Verschlechterung der Asthmasymptomatik verwendet; jedoch wurde die regelmäßig vorgesehene Anwendung von SABA bei einem Ausbleiben von Asthmasymptomen und/oder von geplanten Ausübungen abgehalten.</p> <p>Benra: Benralizumab; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; Q4W/Q8W: einmal alle 4 bzw. 8 Wochen; SABA: kurzwirksamer Beta-Agonist; SAMA: kurzwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; s.c.: subkutan</p> <p>Quelle: [67, 70, 74]</p>			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie ZONDA (mITT-Population)

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=73)	zVT (N=75)	Total (N=148)
ZONDA^a			
Demographie und Patientencharakteristika			
Alter (Jahre)			
Mittelwert	52,9	49,9	51,4
SD	10,1	11,7	11,0
Median	53,0	50,0	53,0
Minimum	27	21	21
Maximum	75	74	75
Altersgruppen (n (%))			
≥18-<50 Jahre	29 (39,7)	36 (48,0)	65 (43,9)
≥50-<65 Jahre	32 (43,8)	31 (41,3)	63 (42,6)
≥65-75 Jahre	12 (16,4)	8 (10,7)	20 (13,5)
Geschlecht (n (%))			
männlich	26 (35,6)	27 (36,0)	53 (35,8)
weiblich	47 (64,4)	48 (64,0)	95 (64,2)
Abstammung (n (%))			
weiß	66 (90,4)	70 (93,3)	136 (91,9)
nicht-weiß oder afroamerikanisch	1 (1,4)	1 (1,3)	2 (1,4)
asiatisch	5 (6,8)	4 (5,3)	9 (6,1)
andere	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)
Ethnie (n (%))			
hispanisch oder lateinamerikanisch	5 (6,8)	10 (13,3)	15 (10,1)
nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch	68 (93,2)	65 (86,7)	133 (89,9)
Region (n (%))^b			
Asien	5	3	8
Europa (ohne Osteuropa)	22	23	45
Nordamerika	13	14	27
Osteuropa	27	28	55
<i>Rest-of-World</i>	6	7	13

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=73)	zVT (N=75)	Total (N=148)
Gewicht (kg)			
Mittelwert	83,91	81,00	82,43
SD	21,206	18,364	19,803
Median	79,00	77,80	78,00
Minimum	50,0	51,5	50,0
Maximum	155,2	136,0	155,2
BMI (kg/m²)			
Mittelwert	30,24	28,73	29,47
SD	6,534	5,244	5,944
Median	29,05	28,53	28,85
Minimum	18,6	19,8	18,6
Maximum	53,5	46,7	53,5
BMI-Klasse (n (%))			
<25 kg/m ² (normalgewichtig)	13 (17,8)	20 (26,7)	33 (22,3)
25-30 kg/m ² (übergewichtig)	29 (39,7)	29 (38,7)	58 (39,2)
>30-35 kg/m ² (adipös)	16 (21,9)	18 (24,0)	34 (23,0)
>35 kg/m ² (krankhaft adipös)	15 (20,5)	8 (10,7)	23 (15,5)
Eosinophilenanzahl zur Baseline (Zellen/μL)			
Mittelwert	509	656	583
SD	320,2	589,0	479,0
Median	437	535	480
Minimum	154	160	154
Maximum	2.140	4.550	4.550
Lungenfunktionsdaten zur Baseline^c			
FEV₁ prä-BD (L)			
Mittelwert	1,754	1,931	1,844
SD	0,635	0,662	0,653
Median	1,770	1,840	1,815
Minimum	0,55	0,74	0,55
Maximum	3,60	3,81	3,81

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=73)	zVT (N=75)	Total (N=148)
FEV₁ prä-BD (% PN)			
Mittelwert	59,0	62,0	60,5
SD	17,9	16,5	17,2
Median	62,3	62,5	62,3
Minimum	22,7	27,0	22,7
Maximum	100,8	99,7	100,8
FEV₁/FVC prä-BD (%)			
Mittelwert	59	62	61
SD	12	13	12
Median	60	62	62
Minimum	30	28	28
Maximum	82	93	93
Reversibilität (%)			
n	68	73	141
Mittelwert	25,1	23,2	24,1
SD	19,0	18,0	18,4
Median	22,6	16,4	20,1
Minimum	-3,4	-5,4	-5,4
Maximum	88,0	93,4	93,4
Wichtige Atemwegs- und andere Krankheitsmerkmale zu Studieneintritt			
Patienten mit Asthmadiagnose (n (%))	73 (100,0)	75 (100,0)	148 (100,0)
Zeit seit Asthmadiagnose (Jahre)			
Median	16,34	10,48	11,44
Spanne	(1,3; 53,0)	(1,1; 54,5)	(1,1; 54,5)

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=73)	zVT (N=75)	Total (N=148)
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (n (%))			
1	21 (28,8)	24 (32,0)	45 (30,4)
2	23 (31,5)	22 (29,3)	45 (30,4)
3	9 (12,3)	18 (24,0)	27 (18,2)
4	7 (9,6)	5 (6,7)	12 (8,1)
5	6 (8,2)	1 (1,3)	7 (4,7)
6	1 (1,4)	1 (1,3)	2 (1,4)
7	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,7)
8	1 (1,4)	2 (2,7)	3 (2,0)
10	2 (2,7)	1 (1,3)	3 (2,0)
12	2 (2,7)	0 (0,0)	2 (1,4)
15	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)
Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (n)			
Mittelwert	3,1	2,5	2,8
SD	2,83	1,77	2,36
Median	2,0	2,0	2,0
Minimum	1	1	1
Maximum	15	10	15
Anzahl Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderten, in den vorherigen 12 Monaten (n (%))			
0	53 (72,6)	49 (65,3)	102 (68,9)
1	13 (17,8)	18 (24,0)	31 (20,9)
2	5 (6,8)	7 (9,3)	12 (8,1)
3	1 (1,4)	1 (1,3)	2 (1,4)
8	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)
Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderten, in den vorherigen 12 Monaten (n)			
Mittelwert	0,5	0,5	0,5
SD	1,12	0,72	0,94
Median	0,0	0,0	0,0
Minimum	0	0	0
Maximum	8	3	8

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=73)	zVT (N=75)	Total (N=148)
Raucherstatus zu Studieneintritt (n (%))			
Niemals geraucht	61 (83,6)	58 (77,3)	119 (80,4)
Gegenwärtiger Raucher	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Früherer Raucher	12 (16,4)	17 (22,7)	29 (19,6)
Fehlende Angabe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nikotinkonsum vor Studieneintritt (Packungsjahre)^d			
Anzahl (n)	12	17	29
Mittelwert	4,7	5,5	5,2
SD	2,4	2,2	2,3
Median	5,0	6,0	5,0
Minimum	1	1	1
Maximum	8	9	9
ACQ-6 Score zur Baseline^e (Punkte)			
Mittelwert	2,42	2,68	2,55
SD	1,21	0,95	1,09
Median	2,67	2,67	2,67
Minimum	0,00	0,83	0,00
Maximum	5,17	5,00	5,17
Medizinische Vorgeschichte^f			
Angabe gemäß Fallberichtsformular (n (%))			
Diagnose von allergischer Rhinitis	40 (54,8)	30 (40,0)	70 (47,3)
Nasenpolypen	20 (27,4)	28 (37,3)	48 (32,4)
Frühere Polypektomie	18 (24,7)	25 (33,3)	43 (29,1)
Ekzem	6 (8,2)	3 (4,0)	9 (6,1)
Chronische Sinusitis	26 (35,6)	29 (38,7)	55 (37,2)
Vorherige Sinuschirurgie	16 (21,9)	26 (34,7)	42 (28,4)
Gastroösophagealer Reflux	27 (37,0)	20 (26,7)	47 (31,8)
Atopischer Status festgestellt durch pädiatopischen Test	29 (39,7)	37 (49,3)	66 (44,6)
Vorherige Behandlung mit Omalizumab	9 (12,3)	8 (10,7)	17 (11,5)

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=73)	zVT (N=75)	Total (N=148)
Relevante Asthmamedikation zur Baseline^g			
Erhaltungstherapie (n (%))			
ICS	73 (100,0)	75 (100,0)	148 (100,0)
LABA	73 (100,0)	75 (100,0)	148 (100,0)
ICS/LABA-Fixkombination	63 (86,3)	68 (90,7)	131 (88,5)
OCS	73 (100,0)	75 (100,0)	148 (100,0)
LAMA	21 (28,8)	21 (28,0)	42 (28,4)
LTRA	29 (39,7)	25 (33,3)	54 (36,5)
Xanthinderivate	13 (17,8)	10 (13,3)	23 (15,5)
andere	1 (1,4)	3 (4,0)	4 (2,7)
<p>a: Die Interventionsgruppe 30 mg Benra Q4W ist nicht in der mITT-Population enthalten, da dieses Dosierungsschema nicht der europäischen Zulassung entspricht.</p> <p>b: Angaben zur Region wurden den Subgruppenanalysen entnommen.</p> <p>c: Als Baseline-Wert wird der letzte, nicht-fehlende Wert gemäß Qualitätsanforderungen vor der Gabe der ersten Dosierung der Studienmedikation definiert. Reversibilität wird anhand von FEV₁ prä-BD und FEV₁ post-BD der Visite berechnet. Es lagen nicht für alle Patienten post-BD Werte vor.</p> <p>d: Nikotinkonsum von unter einem Packungsjahr vor Studieneintritt wurde im Fallberichtsformular mit dem Wert 0 aufgezeichnet.</p> <p>e: Der ACQ-6-Score wird als Durchschnitt der ersten 6 Fragen des ACQ zu Symptomen, Aktivitätseinschränkungen und Notfallmedikation definiert. Die Spanne des ACQ-6 reicht von 0 (vollständig kontrolliert) bis 6 (schwer unkontrolliert). Als Baseline-Wert wird der letzte, nicht-fehlende Wert vor der Randomisierung definiert.</p> <p>f: Laut Angabe „ja“. Zu allen dargestellten Informationen zum Gesundheitszustand zu bzw. vor Baseline liegen Daten („ja“/„nein“) vollständig vor mit Ausnahme einer fehlenden Angabe zu „Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test“ im Arm „Benra 30 mg Q8W“ (n=1).</p> <p>g: Ist definiert als begonnen zur oder vor Randomisierung sowie als das Aufrechterhalten nach Randomisierung. ICS konnte einzeln oder als fixe Kombination mit LABA eingenommen werden. ICS und LABA, die in einer fixen Kombination eingenommen wurden, werden sowohl bei der zusammenfassenden Darstellung zu den individuellen Wirkstoffklassen, als auch bei der Zusammenfassung zu ICS/LABA Fixkombinationen aufgeführt.</p> <p>ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; BMI: <i>Body Mass Index</i>; FEV₁: Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse; OCS: orales Kortikosteroid; PN: prozentualer Anteil des vorhergesagten Normalwertes; post-BD: nach Einnahme eines Bronchodilatators; prä-BD: vor Einnahme eines Bronchodilatators; Q4W/Q8W: einmal alle 4 bzw. 8 Wochen; SD: Standardabweichung; µL: Mikroliter; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [76]</p>			

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie SIROCCO (mITT-Population)

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=60)	zVT (N=55)	Total (N=115)
SIROCCO^a			
Demographie und Patientencharakteristika			
Alter (Jahre)			
Mittelwert	50,9	54,0	52,4
SD	12,6	11,9	12,3
Median	51,5	54,0	54,0
Minimum	21	19	19
Maximum	73	75	75
Altersgruppen (n (%))			
≥18-<50 Jahre	28 (46,7)	19 (34,5)	47 (40,9)
≥50-<65 Jahre	23 (38,3)	25 (45,5)	48 (41,7)
≥65-75 Jahre	9 (15,0)	11 (20,0)	20 (17,4)
Geschlecht (n (%))			
männlich	21 (35,0)	23 (41,8)	44 (38,3)
weiblich	39 (65,0)	32 (58,2)	71 (61,7)
Abstammung (n (%))			
weiß	46 (76,7)	42 (76,4)	88 (76,5)
nicht-weiß oder afroamerikanisch	0 (0,0)	2 (3,6)	2 (1,7)
asiatisch	12 (20,0)	9 (16,4)	21 (18,3)
andere	2 (3,3)	2 (3,6)	4 (3,5)
Ethnie (n (%))			
hispanisch oder lateinamerikanisch	5 (8,3)	8 (14,5)	13 (11,3)
nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch	55 (91,7)	47 (85,5)	102 (88,7)
Region (n (%))^b			
Asien	12	9	21
Europa (ohne Osteuropa)	31	25	56
Nordamerika	6	9	15
Osteuropa	4	6	10
<i>Rest-of-World</i>	7	6	13

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=60)	zVT (N=55)	Total (N=115)
Gewicht (kg)			
Mittelwert	71,77	79,40	75,42
SD	14,31	25,48	20,69
Median	71,50	70,00	71,00
Minimum	42,0	50,0	42,0
Maximum	99,5	186,3	186,3
BMI (kg/m²)			
Mittelwert	26,27	28,23	27,21
SD	4,54	7,52	6,20
Median	25,77	26,26	26,04
Minimum	19,2	20,3	19,2
Maximum	38,6	60,6	60,6
BMI-Klasse (n (%))			
<25 kg/m ² (normalgewichtig)	26 (43,3)	21 (38,2)	47 (40,9)
25-30 kg/m ² (übergewichtig)	25 (41,7)	20 (36,4)	45 (39,1)
>30-35 kg/m ² (adipös)	5 (8,3)	7 (12,7)	12 (10,4)
>35 kg/m ² (krankhaft adipös)	4 (6,7)	7 (12,7)	11 (9,6)
Eosinophilenanzahl zur Baseline (Zellen/μL)			
Mittelwert	714	552	636
SD	458,2	234,6	375,9
Median	595	500	540
Minimum	300	300	300
Maximum	3.000	1.300	3.000
Lungenfunktionsdaten zur Baseline^c			
FEV₁ prä-BD (L)			
Mittelwert	1,50	1,50	1,50
SD	0,57	0,59	0,58
Median	1,36	1,43	1,40
Minimum	0,51	0,49	0,49
Maximum	3,44	3,17	3,44

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=60)	zVT (N=55)	Total (N=115)
FEV₁ prä-BD (% PN)			
Mittelwert	50,6	49,8	50,2
SD	15,1	13,7	14,4
Median	52,4	50,2	50,6
Minimum	16,8	17,7	16,8
Maximum	78,6	73,6	78,6
FEV₁/FVC prä-BD (%)			
Mittelwert	56	55	55
SD	13	12	13
Median	55	55	55
Minimum	29	27	27
Maximum	88	81	88
Reversibilität (%)			
n	57	54	111
Mittelwert	26,9	26,4	26,7
SD	25,2	25,9	25,4
Median	16,9	19,0	17,4
Minimum	0,1	-6,8	-6,8
Maximum	127,0	132,3	132,3
Wichtige Atemwegs- und andere Krankheitsmerkmale zu Studieneintritt			
Patienten mit Asthmadiagnose (n (%))	60 (100,0)	55 (100,0)	115 (100,0)
Zeit seit Asthmadiagnose (Jahre)			
Median	11,57	19,56	16,61
Spanne	(1,3; 66,9)	(1,4; 64,0)	(1,3; 66,9)

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=60)	zVT (N=55)	Total (N=115)
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (n (%))			
2	24 (40,0)	20 (36,4)	44 (38,3)
3	16 (26,7)	12 (21,8)	28 (24,3)
4	9 (15,0)	13 (23,6)	22 (19,1)
5	4 (6,7)	1 (1,8)	5 (4,3)
6	3 (5,0)	3 (5,5)	6 (5,2)
7	2 (3,3)	1 (1,8)	3 (2,6)
8	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (0,9)
10	1 (1,7)	1 (1,8)	2 (1,7)
11	1 (1,7)	1 (1,8)	2 (1,7)
14	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (0,9)
15	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (0,9)
Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (n)			
Mittelwert	3,4	3,9	3,7
SD	1,9	2,8	2,4
Median	3,0	3,0	3,0
Minimum	2	2	2
Maximum	11	15	15
Anzahl Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderten, in den vorherigen 12 Monaten (n (%))			
0	37 (61,7)	43 (78,2)	80 (69,6)
1	15 (25,0)	9 (16,4)	24 (20,9)
2	5 (8,3)	1 (1,8)	6 (5,2)
3	1 (1,7)	1 (1,8)	2 (1,7)
4	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,9)
6	1 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,9)
7	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (0,9)
Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderten, in den vorherigen 12 Monaten (n)			
Mittelwert	0,6	0,4	0,5
SD	1,1	1,1	1,1
Median	0,0	0,0	0,0
Minimum	0	0	0
Maximum	6	7	7

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=60)	zVT (N=55)	Total (N=115)
Raucherstatus zu Studieneintritt (n (%))			
Niemals geraucht	47 (78,3)	36 (65,5)	83 (72,2)
Gegenwärtiger Raucher	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Früherer Raucher	13 (21,7)	19 (34,5)	32 (27,8)
Fehlende Angabe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nikotinkonsum vor Studieneintritt (Packungsjahre)^d			
Anzahl (n)	13	19	32
Mittelwert	5,8	4,8	5,2
SD	2,2	2,7	2,5
Median	5,0	5,0	5,0
Minimum	2	1	1
Maximum	9	9	9
ACQ-6 Score zur Baseline^e (Punkte)			
Mittelwert	2,85	2,80	2,83
SD	0,98	0,91	0,94
Median	2,83	2,67	2,67
Minimum	1,00	1,00	1,00
Maximum	4,67	4,83	4,83
Medizinische Vorgeschichte^f			
Angabe gemäß Fallberichtsformular (n (%))			
Diagnose von allergischer Rhinitis	32 (53,3)	31 (56,4)	63 (54,8)
Nasenpolypen	27 (45,0)	18 (32,7)	45 (39,1)
Frühere Polypektomie	20 (33,3)	14 (25,5)	34 (29,6)
Ekzem	11 (18,3)	7 (12,7)	18 (15,7)
Chronische Sinusitis	27 (45,0)	23 (41,8)	50 (43,5)
Vorherige Sinuschirurgie	12 (20,0)	13 (23,6)	25 (21,7)
Gastroösophagealer Reflux	23 (38,3)	23 (41,8)	46 (40,0)
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test	30 (50,0)	27 (49,1)	57 (49,6)
Vorherige Behandlung mit Omalizumab	12 (20,0)	13 (23,6)	25 (21,7)

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=60)	zVT (N=55)	Total (N=115)
Relevante Asthmamedikation zur Baseline^g			
Erhaltungstherapie (n (%))			
ICS	60 (100,0)	55 (100,0)	115 (100,0)
LABA	60 (100,0)	55 (100,0)	115 (100,0)
ICS/LABA-Fixkombination	57 (95,0)	50 (90,9)	107 (93,0)
OCS	50 (83,3)	37 (67,3)	87 (75,7)
LAMA	25 (41,7)	22 (40,0)	47 (40,9)
LTRA	35 (58,3)	25 (45,5)	60 (52,2)
Xanthinderivate	16 (26,7)	16 (29,1)	32 (27,8)
andere	1 (1,7)	1 (1,8)	2 (1,7)
<p>a: Die Interventionsgruppe 30 mg Benra Q4W ist nicht in der mITT-Population enthalten, da dieses Dosierungsschema nicht der europäischen Zulassung entspricht.</p> <p>b: Angaben zur Region wurden den Subgruppenanalysen entnommen.</p> <p>c: Als Baseline-Wert wird der letzte, nicht-fehlende Wert gemäß Qualitätsanforderungen vor der Gabe der ersten Dosierung der Studienmedikation definiert. Reversibilität wird anhand von FEV₁ prä-BD und FEV₁ post-BD der Visite berechnet. Es lagen nicht für alle Patienten post-BD Werte vor.</p> <p>d: Nikotinkonsum von unter einem Packungsjahr vor Studieneintritt wurde im Fallberichtsformular mit dem Wert 0 aufgezeichnet.</p> <p>e: Der ACQ-6-Score wird als Durchschnitt der ersten 6 Fragen des ACQ zu Symptomen, Aktivitätseinschränkungen und Notfallmedikation definiert. Die Spanne des ACQ-6 reicht von 0 (vollständig kontrolliert) bis 6 (schwer unkontrolliert). Als Baseline-Wert wird der letzte, nicht-fehlende Wert vor der Randomisierung definiert.</p> <p>f: Laut Angabe „ja“. Zu allen dargestellten Informationen zum Gesundheitszustand zu bzw. vor Baseline liegen Daten („ja“/„nein“) vollständig vor mit Ausnahme fehlender Angaben zu „Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test“ im Arm „zVT“ (n=1) und „vorherige Behandlung mit Omalizumab“ im Arm „Benra 30 mg Q8W“ (n=1) und Arm „zVT“ (n=1).</p> <p>g: Ist definiert als begonnen zur oder vor Randomisierung sowie als das Aufrechterhalten nach Randomisierung. ICS konnte einzeln oder als fixe Kombination mit LABA eingenommen werden. ICS und LABA, die in einer fixen Kombination eingenommen wurden, werden sowohl bei der zusammenfassenden Darstellung zu den individuellen Wirkstoffklassen, als auch bei der Zusammenfassung zu ICS/LABA Fixkombinationen aufgeführt.</p> <p>ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; BMI: <i>Body Mass Index</i>; FEV₁: Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse; OCS: orales Kortikosteroid; PN: prozentualer Anteil des vorhergesagten Normalwertes; post-BD: nach Einnahme eines Bronchodilatators; prä-BD: vor Einnahme eines Bronchodilatators; Q4W/Q8W: einmal alle 4 bzw. 8 Wochen; SD: Standardabweichung; µL: Mikroliter; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [76]</p>			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Studie CALIMA (mITT-Population)

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=44)	zVT (N=43)	Total (N=87)
CALIMA^a			
Demographie und Patientencharakteristika			
Alter (Jahre)			
Mittelwert	51,2	53,8	52,5
SD	11,8	11,6	11,7
Median	52,5	53,0	53,0
Minimum	18	28	18
Maximum	70	75	75
Altersgruppen (n (%))			
≥18-<50 Jahre	16 (36,4)	16 (37,2)	32 (36,8)
≥50-<65 Jahre	22 (50,0)	19 (44,2)	41 (47,1)
≥65-75 Jahre	6 (13,6)	8 (18,6)	14 (16,1)
Geschlecht (n (%))			
männlich	23 (52,3)	15 (34,9)	38 (43,7)
weiblich	21 (47,7)	28 (65,1)	49 (56,3)
Abstammung (n (%))			
weiß	37 (84,1)	34 (79,1)	71 (81,6)
nicht-weiß oder afroamerikanisch	2 (4,5)	3 (7,0)	5 (5,7)
asiatisch	5 (11,4)	6 (14,0)	11 (12,6)
andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ethnie (n (%))			
hispanisch oder lateinamerikanisch	2 (4,5)	3 (7,0)	5 (5,7)
nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch	42 (95,5)	40 (93,0)	82 (94,3)
Region (n (%))^b			
Asien	4	5	9
Europa ohne Osteuropa	14	8	22
Nordamerika	8	14	22
Osteuropa,	13	13	26
<i>Rest-of-World</i>	5	3	8

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=44)	zVT (N=43)	Total (N=87)
Gewicht (kg)			
Mittelwert	81,82	79,71	80,77
SD	17,04	21,38	19,22
Median	79,50	77,00	79,00
Minimum	49,4	41,8	41,8
Maximum	127,0	127,8	127,8
BMI (kg/m²)			
Mittelwert	28,94	28,99	28,97
SD	5,78	6,41	6,07
Median	29,43	26,95	28,59
Minimum	16,9	17,9	16,9
Maximum	47,8	43,7	47,8
BMI-Klasse (n (%))			
<25 kg/m ² (normalgewichtig)	11 (25,0)	12 (27,9)	23 (26,4)
25-30 kg/m ² (übergewichtig)	16 (36,4)	14 (32,6)	30 (34,5)
>30 kg/m ² (adipös)	11 (25,0)	9 (20,9)	20 (23,0)
>35 kg/m ² (krankhaft adipös)	6 (13,6)	8 (18,6)	14 (16,1)
Eosinophilenanzahl zur Baseline (Zellen/μL)			
Mittelwert	641	709	675
SD	368,4	663,0	532,6
Median	502	510	504
Minimum	300	300	300
Maximum	2.095	4.494	4.494
Lungenfunktionsdaten zur Baseline^c			
FEV₁ prä-BD (L)			
Mittelwert	1,63	1,52	1,58
SD	0,70	0,54	0,62
Median	1,52	1,41	1,45
Minimum	0,56	0,60	0,56
Maximum	3,66	2,72	3,66

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=44)	zVT (N=43)	Total (N=87)
FEV₁ prä-BD (% PN)			
Mittelwert	51,1	52,7	51,9
SD	16,0	13,8	14,9
Median	48,2	51,8	51,6
Minimum	23,2	23,3	23,2
Maximum	79,5	79,4	79,5
FEV₁/FVC prä-BD (%)			
Mittelwert	56	58	57
SD	13	12	13
Median	55	59	57
Minimum	31	32	31
Maximum	90	92	92
Reversibilität (%)			
n	43	42	85
Mittelwert	25,4	24,8	25,1
SD	29,0	24,5	26,7
Median	21,6	15,2	17,0
Minimum	-12,8	-8,2	-12,8
Maximum	170,5	95,2	170,5
Wichtige Atemwegs- und andere Krankheitsmerkmale zu Studieneintritt			
Patienten mit Asthmadiagnose (n (%))	44 (100,0)	43 (100,0)	87 (100,0)
Zeit seit Asthmadiagnose (Jahre)			
Median	19,64	21,33	19,66
Spanne	(1,3; 47,7)	(1,5; 62,9)	(1,3; 62,9)

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=44)	zVT (N=43)	Total (N=87)
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (n (%))			
2	18 (40,9)	11 (25,6)	29 (33,3)
3	14 (31,8)	18 (41,9)	32 (36,8)
4	4 (9,1)	6 (14,0)	10 (11,5)
5	2 (4,5)	3 (7,0)	5 (5,7)
6	2 (4,5)	1 (2,3)	3 (3,4)
7	2 (4,5)	2 (4,7)	4 (4,6)
8	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,1)
10	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (1,1)
12	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (1,1)
18	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (1,1)
Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (n)			
Mittelwert	3,4	3,8	3,6
SD	1,9	2,9	2,4
Median	3,0	3,0	3,0
Minimum	2	2	2
Maximum	10	18	18
Anzahl Exazerbationen die eine Hospitalisierung erforderten, in den vorherigen 12 Monaten (n (%))			
0	38 (86,4)	37 (86,0)	75 (86,2)
1	4 (9,1)	2 (4,7)	6 (6,9)
2	2 (4,5)	3 (7,0)	5 (5,7)
4	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (1,1)
Exazerbationen die eine Hospitalisierung erforderten, in den vorherigen 12 Monaten (n)			
Mittelwert	0,2	0,3	0,2
SD	0,5	0,8	0,7
Median	0,0	0,0	0,0
Minimum	0	0	0
Maximum	2	4	4
Raucherstatus zum Studieneintritt (n (%))			
Niemals geraucht	30 (68,2)	34 (79,1)	64 (73,6)
Gegenwärtiger Raucher	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Früherer Raucher	14 (31,8)	9 (20,9)	23 (26,4)
Fehlende Angabe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=44)	zVT (N=43)	Total (N=87)
Nikotinkonsum vor Studieneintritt (Packungsjahre)^d			
Anzahl (n)	14	9	23
Mittelwert	3,6	3,9	3,7
SD	2,9	2,6	2,7
Median	3,0	4,0	4,0
Minimum	0	1	0
Maximum	9	8	9
ACQ-6 Score zur Baseline (Punkte)^e			
Mittelwert	2,94	3,05	2,99
SD	0,82	0,97	0,89
Median	2,83	3,17	3,00
Minimum	0,83	0,67	0,67
Maximum	4,67	4,83	4,83
Medizinische Vorgeschichte^f			
Angabe gemäß Fallberichtsformular (n (%))			
Diagnose von allergischer Rhinitis	16 (36,4)	25 (58,1)	41 (47,1)
Nasendpolypen	18 (40,9)	15 (34,9)	33 (37,9)
Frühere Polypektomie	14 (31,8)	14 (32,6)	28 (32,2)
Ekzem	8 (18,2)	7 (16,3)	15 (17,2)
Chronische Sinusitis	18 (40,9)	19 (44,2)	37 (42,5)
Vorherige Sinuschirurgie	8 (18,2)	8 (18,6)	16 (18,4)
Gastroösophagealer Reflux	14 (31,8)	20 (46,5)	34 (39,1)
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test	21 (47,7)	24 (55,8)	45 (51,7)
Vorherige Behandlung mit Omalizumab	2 (4,5)	6 (14,0)	8 (9,2)

Patientencharakteristika	Werte		
	Benra 30 mg Q8W (N=44)	zVT (N=43)	Total (N=87)
Relevante Asthmamedikation zur Baseline^g			
Erhaltungstherapie (n (%))			
ICS	44 (100,0)	43 (100,0)	87 (100,0)
LABA	44 (100,0)	43 (100,0)	87 (100,0)
ICS/LABA-Fixkombination	42 (95,5)	34 (79,1)	76 (87,4)
OCS	24 (54,5)	28 (65,1)	52 (59,8)
LAMA	27 (61,4)	24 (55,8)	51 (58,6)
LTRA	14 (31,8)	24 (55,8)	38 (43,7)
Xanthinderivate	11 (25,0)	11 (25,6)	22 (25,3)
andere	1 (2,3)	1 (2,3)	2 (2,3)
<p>a: Die Interventionsgruppe 30 mg Benra Q4W ist nicht in der mITT-Population enthalten, da dieses Dosierungsschema nicht der europäischen Zulassung entspricht.</p> <p>b: Angaben zur Region wurden den Subgruppenanalysen entnommen.</p> <p>c: Als Baseline-Wert wird der letzte, nicht-fehlende Wert gemäß Qualitätsanforderungen vor der Gabe der ersten Dosierung der Studienmedikation definiert. Reversibilität wird anhand von FEV₁ prä-BD und FEV₁ post-BD der Visite berechnet. Es lagen nicht für alle Patienten post-BD Werte vor.</p> <p>d: Nikotinkonsum von unter einem Packungsjahr vor Studieneintritt wurde im Fallberichtsformular mit dem Wert 0 aufgezeichnet.</p> <p>e: Der ACQ-6-Score wird als Durchschnitt der ersten 6 Fragen des ACQ zu Symptomen, Aktivitätseinschränkungen und Notfallmedikation definiert. Die Spanne des ACQ-6 reicht von 0 (vollständig kontrolliert) bis 6 (schwer unkontrolliert). Als Baseline-Wert wird der letzte, nicht-fehlende Wert vor der Randomisierung definiert.</p> <p>f: Laut Angabe „ja“. Zu allen dargestellten Informationen zum Gesundheitszustand zu bzw. vor Baseline liegen Daten („ja“/„nein“) vollständig vor mit Ausnahme einer fehlenden Angabe zu „Vorherige Behandlung mit Omalizumab“ im Arm „Benra 30 mg Q8W“ (n=1).</p> <p>g: Ist definiert als begonnen zur oder vor Randomisierung sowie als das Aufrechterhalten nach Randomisierung. ICS konnte einzeln oder als fixe Kombination mit LABA eingenommen werden. ICS und LABA, die in einer fixen Kombination eingenommen wurden, werden sowohl bei der zusammenfassenden Darstellung zu den individuellen Wirkstoffklassen, als auch bei der Zusammenfassung zu ICS/LABA Fixkombinationen aufgeführt.</p> <p>ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; BMI: <i>Body Mass Index</i>; FEV₁: Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse; OCS: orales Kortikosteroid; PN: prozentualer Anteil des vorhergesagten Normalwertes; post-BD: nach Einnahme eines Bronchodilatators; prä-BD: vor Einnahme eines Bronchodilatators; Q4W/Q8W: einmal alle 4 bzw. 8 Wochen; SD: Standardabweichung; µL: Mikroliter; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [76]</p>			

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ergänzungen zur Begleitmedikation, Studie ZONDA (mITT-Population)

Patientencharakteristika	Werte	
	Benra 30 mg Q8W (N=73)	zVT (N=75)
ZONDA^a		
CS-Dosierungen zur Baseline^b		
ICS-Dosierung (µg/Tag)		
Mittelwert	1.191,60	1.232,26
SD	629,46	737,18
OCS-Dosierung zu Studieneintritt (mg/Tag)		
Mittelwert	14,59	15,08
SD	7,84	6,73
Q1	10,00	10,00
Median	10,00	10,00
Q3	20,00	20,00
Spanne	(7,50; 40,00)	(7,50; 40,00)
Optimierte (Baseline) OCS-Dosierung zur Baseline (mg/Tag)		
Mittelwert	14,28	14,15
SD	7,76	6,35
Q1	10,00	10,00
Median	10,00	10,00
Q3	20,00	20,00
Spanne	(7,50; 40,00)	(7,50; 40,00)
Erhaltungstherapien zusätzlich zu ICS in Kombination mit LABA und OCS (n (%))^c		
≥1 zusätzlich	40 (54,8)	39 (52,0)
eine zusätzlich	21 (28,8)	23 (30,7)
davon LAMA	8 (11,0)	10 (13,3)
davon LTRA	12 (16,4)	10 (13,3)
davon Xanthinderivate	1 (1,4)	2 (2,7)
davon andere	0 (0,0)	1 (1,3)

Patientencharakteristika	Werte	
	Benra 30 mg Q8W (N=73)	zVT (N=75)
zwei zusätzlich	14 (19,2)	12 (16,0)
davon LAMA/LTRA	6 (8,2)	7 (9,3)
davon LAMA/Xanthinderivate	2 (2,7)	0 (0,0)
davon LAMA/andere	0 (0,0)	0 (0,0)
davon LTRA/Xanthinderivate	6 (8,2)	3 (4,0)
davon LTRA/andere	0 (0,0)	1 (1,3)
davon Xanthinderivate/andere	0 (0,0)	1 (1,3)
drei zusätzlich	5 (6,8)	4 (5,3)
davon LAMA/LTRA/Xanthinderivate	4 (5,5)	4 (5,3)
davon LAMA/LTRA/andere	1 (1,4)	0 (0,0)
Anpassungen der Erhaltungstherapie im Studienverlauf verglichen zur Baseline (n (%))^c		
Beliebige Dosiserhöhung oder Medikation neu begonnen	6 (8,2)	16 (21,3)
ICS/LABA		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	1 (1,4)	2 (2,7)
Dosis verringert	1 (1,4)	0 (0,0)
Dosis unverändert	61 (83,6)	66 (88,0)
ICS		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis verringert	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis unverändert	10 (13,7)	7 (9,3)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
Medikation nicht neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
LABA		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis verringert	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis unverändert	10 (13,7)	7 (9,3)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
Medikation nicht neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)

Patientencharakteristika	Werte	
	Benra 30 mg Q8W (N=73)	zVT (N=75)
OCS		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	5 (6,8)	14 (18,7)
Dosis verringert	58 (79,5)	40 (53,3)
Dosis unverändert	10 (13,7)	21 (28,0)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
Medikation nicht neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
LAMA		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis verringert	0 (0,0)	2 (2,7)
Dosis unverändert	21 (28,8)	19 (25,3)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
Medikation nicht neu begonnen	52 (71,2)	54 (72,0)
LTRA		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis verringert	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis unverändert	29 (39,7)	25 (33,3)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
Medikation nicht neu begonnen	44 (60,3)	50 (66,7)
Xanthinderivate		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis verringert	2 (2,7)	0 (0,0)
Dosis unverändert	11 (15,1)	10 (13,3)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	1 (1,3)
Medikation nicht neu begonnen	60 (82,2)	64 (85,3)

Patientencharakteristika	Werte	
	Benra 30 mg Q8W (N=73)	zVT (N=75)
Andere Asthmamedikation		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis verringert	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis unverändert	1 (1,4)	3 (4,0)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	1 (1,3)
Medikation nicht neu begonnen	72 (98,6)	71 (94,7)
<p>a: Die Interventionsgruppe 30 mg Benra Q4W ist nicht in der mITT-Population enthalten, da dieses Dosierungsschema nicht der europäischen Zulassung entspricht.</p> <p>b: Die ICS-Dosierung pro Tag wurde bei Verwendung von mehreren Inhalatoren summiert. ICS-Dosierungen wurden für die Zusammenfassung in das Fluticasonpropionat-Äquivalent konvertiert. OCS-Dosierungen wurden für die Zusammenfassung in das Prednison/Prednisolon-Äquivalent konvertiert. Alle Patienten wurden zu Studienbeginn auf eine äquivalente Prednison/Prednisolon-Dosierung umgestellt. Als optimierte (Baseline) OCS-Dosierung wird die optimierte Dosierung zur Visite 6 dargestellt.</p> <p>c: Medikationen wurden als Erhaltungstherapie verstanden, wenn im Fallberichtsformular als Grund der Therapie „durch Studie untersuchte Erkrankung“ angegeben war.</p> <p>Benra: Benralizumab; CS: Kortikosteroid; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; OCS: orales Kortikosteroid; Q1/Q3: erstes/drittes Quartil; Q4W/Q8W: einmal alle 4 bzw. 8 Wochen; SD: Standardabweichung; µg: Mikrogramm; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [76, 77]</p>		

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ergänzungen zur Begleitmedikation, Studie SIROCCO (mITT-Population)

Patientencharakteristika	Werte	
	Benra 30 mg Q8W (N=60)	zVT (N=55)
SIROCCO^a		
CS-Dosierungen zur Baseline^b		
ICS-Dosierung (µg/Tag)		
Mittelwert	1.021,21	1.093,24
SD	448,26	484,53
OCS-Dosierung zur Baseline (mg/Tag)^c		
Mittelwert	15,83	13,89
SD	11,52	7,16
Q1	7,50	10,00
Median	13,75	10,00
Q3	20,00	20,00
Spanne	(2,50; 60,00)	(5,00; 30,00)
Erhaltungstherapien zusätzlich zu ICS in Kombination mit LABA (n (%))^d		
≥1 zusätzlich	60 (100,0)	55 (100,0)
eine zusätzlich	17 (28,3)	23 (41,8)
davon OCS	15 (25,0)	17 (30,9)
davon LAMA	2 (3,3)	6 (10,9)
zwei zusätzlich	22 (36,7)	20 (36,4)
davon OCS/LAMA	2 (3,3)	2 (3,6)
davon OCS/LTRA	12 (20,0)	6 (10,9)
davon OCS/Xanthinderivate	2 (3,3)	3 (5,5)
davon LAMA/LTRA	5 (8,3)	8 (14,5)
davon LAMA/Xanthinderivate	1 (1,7)	1 (1,8)
drei zusätzlich	18 (30,0)	10 (18,2)
davon OCS/LAMA/LTRA	7 (11,7)	0 (0,0)
davon OCS/LAMA/Xanthinderivate	3 (5,0)	1 (1,8)
davon OCS/LTRA/Xanthinderivate	5 (8,3)	6 (10,9)
davon OCS/LTRA/andere	1 (1,7)	0 (0,0)
davon LAMA/LTRA/Xanthinderivate	2 (3,3)	3 (5,5)
davon LAMA/LTRA/andere	0 (0,0)	0 (0,0)

Patientencharakteristika	Werte	
	Benra 30 mg Q8W (N=60)	zVT (N=55)
vier zusätzlich	3 (5,0)	2 (3,6)
davon OCS/LAMA/LTRA/Xanthinderivate	3 (5,0)	1 (1,8)
davon OCS/LAMA/LTRA/andere	0 (0,0)	0 (0,0)
davon OCS/LTRA/Xanthinderivate/andere	0 (0,0)	1 (1,8)
Anpassungen der Erhaltungstherapie im Studienverlauf verglichen zur Baseline (n (%))^d		
Beliebige Dosiserhöhung oder Medikation neu begonnen	2 (3,3)	6 (10,9)
ICS/LABA		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	2 (3,6)
Dosis verringert	1 (1,7)	2 (3,6)
Dosis unverändert	56 (93,3)	46 (83,6)
ICS		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis verringert	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis unverändert	3 (5,0)	5 (9,1)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
Medikation nicht neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
LABA		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis verringert	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis unverändert	3 (5,0)	5 (9,1)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
Medikation nicht neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)

Patientencharakteristika	Werte	
	Benra 30 mg Q8W (N=60)	zVT (N=55)
OCS		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	2 (3,3)	0 (0,0)
Dosis verringert	14 (23,3)	5 (9,1)
Dosis unverändert	34 (56,7)	32 (58,2)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	2 (3,6)
Medikation nicht neu begonnen	10 (16,7)	16 (29,1)
LAMA		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	1 (1,8)
Dosis verringert	2 (3,3)	0 (0,0)
Dosis unverändert	23 (38,3)	21 (38,2)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	1 (1,8)
Medikation nicht neu begonnen	35 (58,3)	32 (58,2)
LTRA		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis verringert	2 (3,3)	0 (0,0)
Dosis unverändert	33 (55,0)	25 (45,5)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	1 (1,8)
Medikation nicht neu begonnen	25 (41,7)	29 (52,7)
Xanthinderivate		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis verringert	2 (3,3)	0 (0,0)
Dosis unverändert	14 (23,3)	16 (29,1)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	1 (1,8)
Medikation nicht neu begonnen	44 (73,3)	38 (69,1)

Patientencharakteristika	Werte	
	Benra 30 mg Q8W (N=60)	zVT (N=55)
Andere Asthmamedikation		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis verringert	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis unverändert	1 (1,7)	1 (1,8)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
Medikation nicht neu begonnen	59 (98,3)	54 (98,2)
<p>a: Die Interventionsgruppe 30 mg Benra Q4W ist nicht in der mITT-Population enthalten, da dieses Dosierungsschema nicht der europäischen Zulassung entspricht.</p> <p>b: Die ICS-Dosierung pro Tag wurde bei Verwendung von mehreren Inhalatoren summiert. ICS-Dosierungen wurden für die Zusammenfassung in das Fluticasonpropionat-Äquivalent konvertiert. OCS-Dosierungen wurden für die Zusammenfassung in das Prednison/Prednisolon-Äquivalent konvertiert. Alle Patienten wurden zu Studienbeginn auf eine äquivalente Prednison/Prednisolon-Dosierung umgestellt.</p> <p>c: Berechnung schließt nur diejenigen Patienten ein, die OCS zur Baseline erhalten haben.</p> <p>d: Medikationen wurden als Erhaltungstherapie verstanden, wenn im Fallberichtsformular als Grund der Therapie „durch Studie untersuchte Erkrankung“ angegeben war.</p> <p>Benra: Benralizumab; CS: Kortikosteroid; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; OCS: orales Kortikosteroid; Q1/Q3: erstes/drittes Quartil; Q4W/Q8W: einmal alle 4 bzw. 8 Wochen; SD: Standardabweichung; µg: Mikrogramm; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [76, 77]</p>		

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Ergänzungen zur Begleitmedikation, Studie CALIMA (mITT-Population)

Patientencharakteristika	Werte	
	Benra 30 mg Q8W (N=44)	zVT (N=43)
CALIMA^a		
CS-Dosierungen zur Baseline^b		
ICS-Dosierung (µg/Tag)		
Mittelwert	1.115,85	1.174,50
SD	601,56	745,18
OCS-Dosierung zur Baseline (mg/Tag)^c		
Mittelwert	8,48	14,37
SD	6,34	12,92
Q1	5,00	5,00
Median	5,00	10,00
Q3	10,00	15,00
Spanne	(2,00; 25,00)	(2,50; 50,00)
Erhaltungstherapien zusätzlich zu ICS in Kombination mit LABA (n (%))^d		
≥1 zusätzlich	44 (100,0)	43 (100,0)
eine zusätzlich	21 (47,7)	14 (32,6)
davon OCS	9 (20,5)	9 (20,9)
davon LAMA	12 (27,3)	5 (11,6)
zwei zusätzlich	15 (34,1)	18 (41,9)
davon OCS/LAMA	3 (6,8)	0 (0,0)
davon OCS/LTRA	3 (6,8)	6 (14,0)
davon OCS/Xanthinderivate	1 (2,3)	2 (4,7)
davon LAMA/LTRA	5 (11,4)	8 (18,6)
davon LAMA/Xanthinderivate	3 (6,8)	2 (4,7)
drei zusätzlich	6 (13,6)	6 (14,0)
davon OCS/LAMA/LTRA	1 (2,3)	3 (7,0)
davon OCS/LAMA/Xanthinderivate	2 (4,5)	1 (2,3)
davon OCS/LTRA/Xanthinderivate	3 (6,8)	2 (4,7)
davon OCS/LTRA/andere	0 (0,0)	0 (0,0)
davon LAMA/LTRA/Xanthinderivate	0 (0,0)	0 (0,0)
davon LAMA/LTRA/andere	0 (0,0)	0 (0,0)
vier zusätzlich	2 (4,5)	5 (11,6)
davon OCS/LAMA/LTRA/Xanthinderivate	1 (2,3)	4 (9,3)

Patientencharakteristika	Werte	
	Benra 30 mg Q8W (N=44)	zVT (N=43)
davon OCS/LAMA/LTRA/andere	0 (0,0)	1 (2,3)
davon OCS/LTRA/Xanthinderivate/andere	1 (2,3)	0 (0,0)
Anpassungen der Erhaltungstherapie im Studienverlauf verglichen zur Baseline (n (%))^d		
Beliebige Dosiserhöhung oder Medikation neu begonnen	2 (4,5)	6 (14,0)
ICS/LABA		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	1 (2,3)
Dosis verringert	3 (6,8)	0 (0,0)
Dosis unverändert	39 (88,6)	33 (76,7)
ICS		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis verringert	0 (0,0)	3 (7,0)
Dosis unverändert	2 (4,5)	6 (14,0)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
Medikation nicht neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
LABA		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis verringert	0 (0,0)	1 (2,3)
Dosis unverändert	2 (4,5)	8 (18,6)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
Medikation nicht neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
OCS		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	2 (4,5)	2 (4,7)
Dosis verringert	3 (6,8)	5 (11,6)
Dosis unverändert	19 (43,2)	21 (48,8)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	1 (2,3)
Medikation nicht neu begonnen	20 (45,5)	14 (32,6)

Patientencharakteristika	Werte	
	Benra 30 mg Q8W (N=44)	zVT (N=43)
LAMA		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	1 (2,3)	0 (0,0)
Dosis verringert	4 (9,1)	3 (7,0)
Dosis unverändert	22 (50,0)	21 (48,8)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
Medikation nicht neu begonnen	17 (38,6)	19 (44,2)
LTRA		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	1 (2,3)
Dosis verringert	1 (2,3)	0 (0,0)
Dosis unverändert	13 (29,5)	23 (53,5)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	1 (2,3)	0 (0,0)
Medikation nicht neu begonnen	29 (65,9)	19 (44,2)
Xanthinderivate		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis verringert	1 (2,3)	2 (4,7)
Dosis unverändert	10 (22,7)	9 (20,9)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	0 (0,0)	0 (0,0)
Medikation nicht neu begonnen	33 (75,0)	32 (74,4)
Andere Asthmamedikation		
verglichen zur Baseline		
Dosis erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis verringert	0 (0,0)	0 (0,0)
Dosis unverändert	1 (2,3)	1 (2,3)
im Studienverlauf		
Medikation neu begonnen	1 (2,3)	3 (7,0)
Medikation nicht neu begonnen	42 (95,5)	39 (90,7)

Patientencharakteristika	Werte	
	Benra 30 mg Q8W (N=44)	zVT (N=43)
<p>a: Die Interventionsgruppe 30 mg Benra Q4W ist nicht in der mITT-Population enthalten, da dieses Dosierungsschema nicht der europäischen Zulassung entspricht.</p> <p>b: Die ICS-Dosierung pro Tag wurde bei Verwendung von mehreren Inhalatoren summiert. ICS-Dosierungen wurden für die Zusammenfassung in das Fluticasonpropionat-Äquivalent konvertiert. OCS-Dosierungen wurden für die Zusammenfassung in das Prednison/Prednisolon-Äquivalent konvertiert. Alle Patienten wurden zu Studienbeginn auf eine äquivalente Prednison/Prednisolon-Dosierung umgestellt.</p> <p>c: Berechnung schließt nur diejenigen Patienten ein, die OCS zur Baseline erhalten haben.</p> <p>d: Medikationen wurden als Erhaltungstherapie verstanden, wenn im Fallberichtsformular als Grund der Therapie „durch Studie untersuchte Erkrankung“ angegeben war.</p> <p>Benra: Benralizumab; CS: Kortikosteroid; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LTRA: Leukotrienrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; OCS: orales Kortikosteroid; Q1/Q3: erstes/drittes Quartil; Q4W/Q8W: einmal alle 4 bzw. 8 Wochen; SD: Standardabweichung; µg: Mikrogramm; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [76, 77]</p>		

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

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

Zielpopulation gemäß deutscher Versorgungsrealität

Die Zielpopulation im vorliegenden Dossier entspricht gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist. In der Versorgungsrealität bedeutet dies, dass Benralizumab entsprechend der gängigen nationalen sowie internationalen Leitlinienempfehlungen insbesondere bei Patienten eingesetzt wird, die bereits eine langjährige Krankheitsgeschichte mit fortwährender unzureichender Asthmakontrolle aufweisen und bei denen patientenindividuelle Therapieanpassungen bis zur höchsten Stufe des GINA-Schemas erfolgt sind (Stufe 5). Entsprechend der aktuellen S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma gilt, dass eine *Add-On*-Erhaltungstherapie mit LAMA (Tiotropium) keine zwingende Voraussetzung für den Einsatz von monoklonalen Antikörpern (mAB) bei schwerem Asthma darstellt, jedoch ein entsprechender Therapieversuch vorab angestrebt werden sollte [2]. Die in dieser aktuellen Leitlinie zusammengefassten Empfehlungen der Fachgesellschaften wurden in der deutschen Versorgungsrealität bereits regelmäßig umgesetzt [6]. Daher ergibt sich für die Zukunft, dass Benralizumab voraussichtlich insbesondere bei Patienten eingesetzt werden wird, die zusätzlich zu ihrer Therapie mit hochdosierten ICS plus LABA ggf. LAMA (Tiotropium) und/oder OCS als *Add-On*-Erhaltungstherapie – je nachdem sogar in Kombination mit noch weiteren Erhaltungstherapien – erhalten. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand von Ergebnissen zu dieser, in der Versorgungsrealität erwarteten relevanten, Population.

Wie im Folgenden weiter ausgeführt, ermöglicht die im Dossier präsentierte Datenbasis basierend auf einer mITT-Population außerdem den Vergleich von Benralizumab mit der vom G-BA definierten zVT.

mITT-Population

Für die Analyse der Studie ZONDA wird die modifizierte ITT (mITT)-Population herangezogen. Die mITT-Population umfasst Patienten der ITT-Population, bei denen Anforderungen bzgl. der Intervention sowie der Patientencharakteristika gemäß deutscher Zulassung erfüllt wurden. Dementsprechend wurde der Behandlungsarm mit vierwöchiger Gabe von Benralizumab aus der Analyse ausgeschlossen. Zusätzlich wurden bei der Definition der mITT-Population nur Patienten berücksichtigt, die für eine Therapie im Sinne der erwarteten Versorgungsrealität infrage kommen. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ZONDA umfasst die mITT-Population ausschließlich Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, bei denen eine OCS-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA-Schemas zusätzlich zu ihrer Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA nötig ist, um die bestehende Symptomkontrolle der Patienten zu erhalten. Dabei war die Hochdosis von ICS entsprechend der GINA-Empfehlungen und gemäß lokaler Bestimmungen definiert [3].

Für die Studien SIROCCO und CALIMA wurden ebenfalls die mITT-Populationen zur Auswertung der Daten herangezogen. Die mITT-Population umfasst dabei jeweils randomisierte Patienten der primären Population (hochdosierte ICS/LABA, ≥ 300 Eosinophile/ μL), bei denen die Anforderungen bzgl. Intervention sowie der Patientencharakteristika gemäß deutscher Zulassung erfüllt wurden. Dementsprechend wurde der Behandlungsarm mit vierwöchiger Gabe von Benralizumab aus der Analyse ausgeschlossen. Zusätzlich wurden bei der Definition der mITT-Population nur Patienten berücksichtigt, die für eine Therapie im Sinne der erwarteten Versorgungsrealität infrage kommen. Daher umfasst die mITT-Population für die Studien SIROCCO und CALIMA Patienten, welche bereits zur Baseline zusätzlich zu ihrer Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA mindestens eine *Add-On*-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA-Schemas erhalten (OCS, LAMA (Tiotropium) oder beide).

Zudem erfolgte die Darstellung und Beschreibung der Ergebnisse einer Meta-Analyse, die auf Basis von IPD die Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA zusammenfasst (Abschnitt 4.2.5.3 und 4.3.1).

Umsetzung der zVT

Die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet von Benralizumab lautet:

- eine patientenindividuelle Therapieeskalation der hochdosierten ICS und der LABA
 - mit Tiotropium und ggf. kurzzeitigem Einsatz von oralen Kortikosteroiden (OCS) in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie *oder*
 - ggf. mit Omalizumab (nur bei Immunglobulin E-(IgE)-vermittelter Pathogenese des Asthmas) und ggf. kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie *oder*
 - ggf. mit kurzzeitigem Einsatz von OCS in der niedrigst-wirksamen Dosis als *Add-On*-Erhaltungstherapie.

Für Patienten, die trotz einer Therapie mit hochdosierten ICS plus LABA unzureichend kontrolliert sind, d.h. eine Therapie der höchsten Eskalationsstufe (Stufe 5) gemäß GINA-Behandlungsschema benötigen, existieren nur wenige Therapiealternativen. In dieser Patientenpopulation sind Tiotropium und OCS in der Versorgungsrealität besonders die relevanten Therapiealternativen im Rahmen der zVT. Jedoch ist zu beachten, dass eine patientenindividuelle OCS-Erhaltungstherapie aufgrund der damit assoziierten erheblichen Nebenwirkungen (z.B. Sehverlust, Osteoporose, steroidinduzierter Diabetes) nicht zwingend für alle Patienten infrage kommt [7] und auch nur als letzte Therapieoption empfohlen wird [3].

Im Zuge der langjährigen Krankheitsgeschichte mit fortwährender unzureichender Asthmakontrolle erfolgten bei den Patienten im Anwendungsgebiet bereits umfangreiche patientenindividuelle Therapieeskalationen bis zur höchsten Stufe des GINA-Schemas (Stufe 5). In der Versorgungsrealität erhalten die Patienten der Zielpopulation für Benralizumab gemäß etablierter Behandlungsschemata zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA ggf. LAMA (Tiotropium) und/oder eine OCS-Erhaltungstherapie.

In dieser sehr spezifischen Zielpopulation sind die zur Behandlung des schweren eosinophilen unzureichend kontrollierten Asthmas relevanten Therapieoptionen bereits ausgeschöpft und im Rahmen der zVT nur noch begrenzte Therapieanpassungen auf patientenindividueller Basis möglich. Gemäß Protokoll waren patientenindividuelle Anpassungen der Asthmaerhaltungstherapie in den, der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA im Verlauf der jeweiligen Studie dann möglich und haben dementsprechend auch dann stattgefunden, wenn diese vom Prüfarzt als medizinisch notwendig erachtet wurden. Sämtliche Anpassungen der Erhaltungstherapie im Studienverlauf wurden im eCRF dokumentiert (vgl. detaillierte Auswertung Tabelle 4-18, Tabelle 4-19, Tabelle 4-20). Die im Rahmen dieser Studien, in den beiden Behandlungsgruppen in einem unterschiedlichen Ausmaß, vorgenommenen Therapieanpassungen spiegeln die medizinische Reaktion auf die unterschiedliche Qualität der Symptomkontrolle unter Benralizumab bzw. der zVT wider (beliebige Dosiserhöhung oder Medikation neu begonnen (Benralizumab-Arm vs. zVT-Arm): ZONDA: 8,2% vs. 21,3%; SIROCCO: 3,3% vs. 10,9%; CALIMA: 4,5% vs. 14,0%).

Aus den vorgenannten Gründen wurde die zVT in der, diesem Nutzendossier zugrundeliegenden, Population adäquat adressiert. Dementsprechend wird die Kontrollgruppe innerhalb der mITT-Population als zVT-Arm bezeichnet.

Im Rahmen des Zuschnitts der in der Versorgung relevanten Zielpopulation (Patienten mit ggf. Tiotropium und/oder OCS-Erhaltungstherapie zusätzlich zur Basistherapie) sind die in der Versorgungsrealität relevanten Therapieoptionen LAMA (Tiotropium) und OCS patientenindividuell eingesetzt worden. Daher ist die vorliegende Datenbasis adäquat, um den Zusatznutzen von Benralizumab im Anwendungsgebiet Asthma abschließend zu bewerten.

Zusammenfassende Studienbeschreibung

Die Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA bilden die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Benralizumab als *Add-On*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist [1].

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Benralizumab erfolgte in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit*. Diese wurden anhand der patientenrelevanten Studienendpunkte operationalisiert. Die Nutzendimension *Mortalität* wurde in den zugrundeliegenden Studien dieses Dossiers nicht erhoben, sodass ihre Darstellung entfällt. Eine Dokumentation von Todesfällen fand im Rahmen der UE statt (Abschnitt 4.3.1).

ZONDA

Primäres Ziel der Studie war eine Evaluierung der Fragestellung, ob eine Therapie mit Benralizumab, bei gleichzeitiger Erhaltung der individuellen Asthmakontrolle, einen OCS-Gebrauch und damit einhergehende Nebenwirkungen und Risiken reduzieren kann. Regelmäßige Einnahme von OCS führt zu einer Reihe schwerwiegender unerwünschter Effekte wie bspw. Osteoporose, Angstgefühl, Depression, Gewichtszunahme, Glaukom und Diabetes [18, 78, 79]. Daher ist eine Reduktion oder sogar Vermeidung von OCS ein wichtiges Therapieziel im Rahmen eines umfassenden Asthmanagements. Gleichzeitig wurde untersucht, ob die Behandlung mit Benralizumab in der untersuchten Studienpopulation trotz gleichzeitiger Reduktion der OCS-Erhaltungstherapie zu einer Verbesserung der jährlichen Exazerbationsraten, der Asthmasymptomatik und der asthmabezogenen Lebensqualität führt [67].

Studienpopulation

Im Rahmen der Studie ZONDA wurden erwachsene Patienten zwischen 18 und 75 Jahren mit schwerem eosinophilem Asthma eingeschlossen, die eine Behandlung mit hochdosierten ICS/LABA und eine OCS-Erhaltungstherapie und möglicherweise weitere Erhaltungstherapien benötigten, um den Zustand ihrer individuellen Asthmakontrolle zu erhalten. Da auch in der Versorgungsrealität ein bedeutender Anteil der schweren Asthmatiker eine OCS-Erhaltungstherapie benötigt, welche häufig mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einhergeht, wurde ZONDA als OCS-Reduktionsstudie (sog. *OCS-Sparing*-Studie) konzipiert.

Zusätzlich zur Hauptanalyse, auf Basis der oben beschriebenen mITT-Population, werden für die Studie ZONDA im vorliegenden Dossier die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse dargestellt. In diesem Fall wurden, im Sinne einer konservativen Vorgehensweise, Protokollabweicher aus der analysierten mITT-Population ausgeschlossen. Die beobachteten Protokollabweicher (Benralizumab 30mg Q8W n=12; zVT n=27) teilen sich dabei auf zwei Kategorien auf: (1) Ein- und Ausschlusskriterien waren nicht erfüllt, da die optimierte OCS-Dosis nicht innerhalb der letzten zwei Wochen (-3 Tagen) vor Randomisierung erreicht wurde (Benralizumab 30mg Q8W n=1; zVT n=8), sowie (2) Kriterien für die OCS-Dosisreduktion wurden nicht exakt umgesetzt, sodass ein Einfluss auf die finale OCS-Dosis des Patienten bestehen könnte (Benralizumab 30mg Q8W n=11; zVT n=24) [67]. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse stellt einen konservativen Ansatz dar, um eine mögliche Verzerrung zu evaluieren.

Grundsätzlich wurden alle Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien selektiert und randomisiert. Von den 148 Patienten der beiden Behandlungsgruppen waren 73 Patienten der Interventionsgruppe (Benralizumab-Arm) und 75 Patienten der Kontrollgruppe (zVT-Arm) zugeordnet. Im Überblick war in dieser relevanten Population die Zusammensetzung zwischen Benralizumab-Arm (30 mg Benra Q8W) und zVT-Arm bzgl. Alter, Geschlecht und Abstammung ausgeglichen. Die Patientenpopulation war vornehmlich weißer Abstammung (91,9%) und weiblich (64,2%). Das mittlere Alter betrug 51,4 Jahre (Spanne von 21-75) und die mediane Zeit seit der Asthmadiagnose betrug 11,44 Jahre. Die Erhebungen zur Baseline zeigten in den Behandlungsgruppen ähnliche Ergebnisse zur Lungenfunktion. Die mittleren Kennzahlen dazu waren FEV₁ prä-BD von 1,844 L bzw. von 60,5% des vorhergesagten Normalwertes sowie einem FEV₁/FVC-Quotienten von 61%. Die mediane OCS-Dosierung zur Baseline betrug in beiden Behandlungsgruppen 10 mg/Tag (Spanne 7,5-40 mg). Die mittlere Anzahl an Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten lag bei 2,8 (SD: 2,36) und die mittlere Anzahl an Exazerbationen, die eine Hospitalisierung erforderten, betrug 0,5 (SD: 0,94). Ergänzende Analysen zu den Erhaltungstherapien zusätzlich zu ICS plus LABA und OCS zeigen, dass alle Patienten bereits vor Studieneinschluss eine individuelle Begleittherapie erhielten und dass im Verlauf der Studie weitere Anpassungen dann möglich waren und erfolgt sind, wenn der Prüfarzt dies für medizinisch notwendig erachtet und entsprechend im eCRF dokumentiert hat (Tabelle 4-15, Tabelle 4-18).

Dauer der Studie

Die Behandlungsdauer betrug 28 Wochen, die Studiendauer betrug 46 Wochen. Studienaufnahme war der 28. April 2014. Die letzte Visite fand am 08. August 2016 statt. Der Abschluss der Studie erfolgte nach Prüfplan, Datenbankschluss war der 29. September 2016.

Interventionsgruppe

Studienteilnehmer der mITT-Population erhielten von Woche 0 bis Woche 8 alle vier Wochen sowie von Woche 12 bis Woche 24 einmal alle acht Wochen (Q8W) 30 mg Benralizumab (Benra) s.c., wobei die Gabe von Benralizumab zwischen Woche 12 bis Woche 24 durch eine Placeboinjektion s.c. in der dazwischenliegenden Woche 4 ergänzt wurde.

Kontrollgruppe

Studienteilnehmer erhielten von Woche 0 bis Woche 24 alle vier Wochen ein passendes Placebo (s.c.).

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war die *prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis* im Vergleich zur Baseline, bei der der individuelle Zustand der Asthmakontrolle erhalten werden konnte. Die Erhaltungstherapie mit OCS wurde nach streng vorgegebenen Kriterien schrittweise reduziert, solange die Symptomkontrolle des Patienten erhalten blieb. Sobald entsprechend der vorgegebenen Kriterien zur Beurteilung der Symptomkontrolle eine Verschlechterung auftrat, wurde die OCS-Reduktion gestoppt und der Patient bis zum Studienende konstant auf der vorhergehenden, niedrigst-wirksamen OCS-Dosis eingestellt (Abschnitt 4.2.5.2).

Sekundäre patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte waren der *Anteil von Patienten mit einer OCS-Reduktion (100%, 50%, $\leq 5,0$ mg)*, der *Anteil von Patienten mit mindestens einer Exazerbation (definiert durch: (1) OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung; (2) Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung)*, die *Jährliche Exazerbationsrate* sowie die *Zeit bis zur ersten Exazerbation (jeweils definiert durch: (1) OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung; (2) Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung; (3) durch Hospitalisierung; (4) Besuch der Notaufnahme; (5) OCS-Stoßbehandlung)*, der *Asthmakontrolle anhand ACQ-5 bzw. ACQ-6*, *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch*, die *gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels AQLQ(S)+12* sowie die Erhebung der *Verträglichkeit* (siehe Tabelle 4-6 für detaillierte Informationen).

SIROCCO

Bei der Studie SIROCCO handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelverblindete, placebokontrollierte dreiarmlige Phase-III-Studie. Die Studie wurde in 17 Ländern (Australien, Brasilien, Bulgarien, Frankreich, Italien, Mexiko, Peru, Polen, Russland, Spanien, Südafrika, Südkorea, Türkei, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich, Vietnam) durchgeführt.

Ziel der Exazerbationsstudie SIROCCO war die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Benralizumab [70].

Studienpopulation

Im Rahmen der Studie wurden Patienten zwischen 12 und 75 Jahren mit schwerem Asthma und mit einer Krankheitsgeschichte von mindestens zwei Exazerbationen im vorherigen Jahr untersucht, für die keine ausreichende Asthmakontrolle erzielt werden konnte, obwohl sie bereits eine Behandlung mit mittel- bis hochdosierten ICS/LABA (>500 µg/Tag Fluticasonpropionat für Erwachsene und \geq 500 µg/Tag Fluticasonpropionat für jugendliche Patienten) mit oder ohne OCS oder mit anderen zusätzlichen Erhaltungstherapien erhielten.

Die oben beschriebene mITT-Population stellt jedoch die Basis für die Datenauswertung der Studie SIROCCO im Rahmen dieses Dossiers dar.

Dauer der Studie

Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen. Die Studiendauer belief sich auf 61 Wochen. Studienaufnahme war der 19. September 2013, die letzte Visite fand am 05. April 2016 statt. Der Abschluss der Studie erfolgte nach Prüfplan, Datenbankschluss war der 11. Mai 2016.

Interventionsgruppe

Studienteilnehmer der mITT-Population erhielten von Woche 0 - Woche 8 alle vier Wochen und von Woche 12 - Woche 44 alle acht Wochen (Q8W) 30 mg Benralizumab subkutan. Hierbei wurden die acht Wochen ergänzt durch eine Placeboinjektion s.c. in der dazwischenliegenden Woche 4. Ergänzende Analysen zu den Erhaltungstherapien zusätzlich zu ICS in Kombination mit LABA zeigen, dass alle Patienten bereits vor Studieneinschluss eine individuelle Begleittherapie erhielten. In der Behandlungsgruppe wurde die erlaubte Begleitmedikation während der Studie weitgehend aufrechterhalten, es bestand im Studienverlauf jedoch die Möglichkeit für individuelle Anpassungen der Erhaltungstherapie, wenn dies vom Prüfarzt für medizinisch notwendig erachtet wurde. Derartige individuelle Anpassungen mussten entsprechend im eCRF dokumentiert werden (Tabelle 4-16, Tabelle 4-19).

Kontrollgruppe

Studienteilnehmer erhielten von Woche 0 - Woche 44 ein passendes Placebo (s.c.) alle vier Wochen. In der Behandlungsgruppe wurde die erlaubte Begleitmedikation während der Studie weitgehend aufrechterhalten, es bestand im Studienverlauf jedoch die Möglichkeit für individuelle Anpassungen der Erhaltungstherapie, wenn dies vom Prüfarzt für medizinisch notwendig erachtet wurde. Derartige individuelle Anpassungen mussten entsprechend im eCRF dokumentiert werden (Tabelle 4-16, Tabelle 4-19).

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion der *Jährlichen Asthmaexazerbationsrate*. Wesentliche sekundäre Endpunkte der Studie waren der *Anteil von Patienten mit ≥ 1 Exazerbation (definiert durch (1) OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung; (2) Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung), Zeit bis zur ersten Exazerbation (definiert durch (1) OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung; (2) Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung; (3) durch Hospitalisierung; (4) Besuch der Notaufnahme; (5) OCS-Stoßbehandlung), Asthmakontrolle anhand ACQ-5 bzw. ACQ-6, Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, EQ-5D VAS, die asthmabezogene Lebensqualität mittels AQLQ(S)+12 und PGIC sowie die Erhebung der Verträglichkeit (siehe Tabelle 4-6).*

CALIMA

Bei der Studie CALIMA handelt es sich um eine Parallelstudie der Studie SIROCCO. Auch hier liegt eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte dreiarmlige Phase-III-Studie vor. Die Studie CALIMA wurde in elf Ländern (Argentinien, Chile, Deutschland, Japan, Kanada, Philippinen, Polen, Rumänien, Schweden, Ukraine, USA) durchgeführt.

Ziel der Exazerbationsstudie CALIMA war ebenfalls die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Benralizumab [74].

Studienpopulation

Im Rahmen der Studie wurden ebenfalls Patienten zwischen 12 und 75 Jahren mit schwerem Asthma und einer Krankheitsgeschichte mit mindestens zwei Exazerbationen im vorherigen Jahr untersucht, für die keine ausreichende Asthmakontrolle erzielt werden konnte, obwohl sie bereits eine Behandlung mit mittel- bis hochdosierten ICS/LABA (≥ 500 µg/Tag Fluticasonpropionat) mit oder ohne OCS oder anderen zusätzlichen Erhaltungstherapien erhielten. Im Zuge der frühzeitigen Auflösung einer weiteren Phase III Studie (PAMPERO) zur klinischen Wirksamkeitsprüfung von Benralizumab in der Indikation des eosinophilen Asthmas, wurde die Studie CALIMA um den Einschluss von jugendlichen Patienten und Patienten mit mitteldosierten ICS plus LABA als Erhaltungstherapie erweitert, sodass für diese Kohorte zumindest deskriptive Analysen ermöglicht wurden (Amendment 1, 13. Mai 2014) [33].

Die oben beschriebene mITT-Population stellt jedoch die Basis für die Datenauswertung der Studie CALIMA im Rahmen dieses Dossiers dar.

Dauer der Studie

Die Behandlungsdauer betrug 56 Wochen. Die Studiendauer belief sich auf 64 Wochen. Studienaufnahme war der 21. August 2013, die letzte Visite fand am 11. März 2016 statt. Der Abschluss der Studie erfolgte nach Prüfplan, Datenbankschluss war der 04. Mai 2016.

Interventionsgruppe

Studienteilnehmer der mITT-Population erhielten von Woche 0 - Woche 8 alle vier Wochen und von Woche 12 - Woche 52 alle acht Wochen (Q8W) 30 mg Benralizumab s.c., hierbei wurden die acht Wochen ergänzt durch eine Placeboinjektion s.c. in der dazwischenliegenden Woche 4. Ergänzende Analysen zu den Erhaltungstherapien zusätzlich zu ICS in Kombination mit LABA zeigen, dass alle Patienten bereits vor Studieneinschluss eine individuelle Begleittherapie erhielten. In der Behandlungsgruppe wurde die erlaubte Begleitmedikation während der Studie weitgehend aufrechterhalten, es bestand im Studienverlauf jedoch die Möglichkeit für individuelle Anpassungen der Erhaltungstherapie, wenn dies vom Prüfarzt für medizinisch notwendig erachtet wurde. Derartige individuelle Anpassungen mussten entsprechend im eCRF dokumentiert werden (Tabelle 4-17, Tabelle 4-20).

Kontrollgruppe

Studienteilnehmer erhielten von Visite 4 - Visite 18 ein passendes Placebo (s.c.) alle vier Wochen. In der Behandlungsgruppe wurde die erlaubte Begleitmedikation während der Studie weitgehend aufrechterhalten, es bestand jedoch im Studienverlauf die Möglichkeit für individuelle Anpassungen der Erhaltungstherapie, wenn dies vom Prüfarzt für medizinisch notwendig erachtet wurde. Derartige individuelle Anpassungen mussten entsprechend im eCRF dokumentiert werden (Tabelle 4-17, Tabelle 4-20).

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie war die Reduktion der *Jährlichen Asthmaexazerbationsrate*. Wesentliche sekundäre Endpunkte der Studie waren der *Anteil von Patienten mit ≥ 1 Exazerbation (definiert durch (1) OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung; (2) Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung), Zeit bis zur ersten Exazerbation (definiert durch (1) OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung; (2) Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung; (3) durch Hospitalisierung; (4) Besuch der Notaufnahme; (5) OCS-Stoßbehandlung), Asthmakontrolle anhand ACQ-5 bzw. ACQ-6, Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, EQ-5D VAS, die asthmabezogene Lebensqualität mittels AQLQ(S)+12 und PGIC sowie die Erhebung der Verträglichkeit (siehe Tabelle 4-6).*

Vergleich der Studien SIROCCO und CALIMA

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand der Ergebnisse der, in der Versorgungsrealität relevanten Population, indem Analysen auf Basis einer mITT-Population herangezogen werden. Neben der Berücksichtigung der Anforderungen gemäß deutscher Zulassung bzgl. Intervention und Patientencharakteristika (nur erwachsene Patienten mit Dosierungsschema 30 mg Benra Q8W) wird die deutsche Versorgungsrealität, in der Benralizumab voraussichtlich eingesetzt wird, berücksichtigt. Folglich wurden nur Patienten in die mITT-Population eingeschlossen, für die außerdem Kriterien bzgl. der aufrechterhaltenden Begleittherapie eine maximal eskalierte Therapie gemäß GINA-Stufe 5 erkennen ließen. Die Relevanz einer Einschränkung auf eine maximal eskalierte Begleittherapie gemäß GINA-Stufe-5 – d.h. explizit auf hochdosierte ICS plus LABA und ggf. LAMA (Tiotropium) und/oder OCS – spiegelt sich in der aktuellen S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma wider. In dieser Leitlinie wird eine *Add-On*-Erhaltungstherapie mit Tiotropium zwar nicht als zwingende Voraussetzung für den Einsatz von mAB bei schwerem Asthma gesehen, jedoch wird empfohlen einen entsprechenden Therapieversuch vorab anzustreben [2]. In der Studie SIROCCO erhielten von den 115 Patienten in den beiden verbliebenen Behandlungsgruppen der mITT-Population 60 Patienten die Intervention Benralizumab (30 mg, Q8W) und 55 Patienten die zVT. Im Falle der Studie CALIMA teilten sich insgesamt 87 Patienten der mITT-Population auf 44 Patienten im Benralizumab-Arm und 43 Patienten im zVT-Arm auf.

Im Überblick waren innerhalb der relevanten mITT-Populationen beider Studien die jeweiligen Behandlungsgruppen bzgl. Demographie, Patientencharakteristika, Lungenfunktion, wichtiger Atemwegs- und Krankheitsmerkmale, Krankheitsstatus und Begleittherapie ausgeglichen. Die Patientenpopulationen waren vornehmlich weißer Abstammung (SIROCCO: 76,5%; CALIMA: 81,6%) und weiblich (SIROCCO: 61,7%; CALIMA: 56,3%). Das mittlere Alter betrug in der jeweiligen mITT-Population 52,4 Jahre (SIROCCO; Spanne von 19-75) bzw. 52,5 Jahre (CALIMA; Spanne von 18-75). Die mediane Zeit seit der Asthadiagnose war in der mITT-Population der Studie CALIMA mit 19,7 Jahren etwas höher als mit 16,6 Jahren in der entsprechenden Population der Studie SIROCCO. Die Erhebungen zur Baseline zeigten in den Behandlungsgruppen jeweils ähnliche Ergebnisse zur Lungenfunktion. Die mittleren Kennzahlen dazu waren in der mITT-Population der Studie SIROCCO eine FEV₁ prä-BD von 1,50 L bzw. von 50,2% des vorhergesagten Normalwertes sowie ein FEV₁/FVC-Quotient von 55%. In der entsprechenden Population der Studie CALIMA war die FEV₁ prä-BD 1,58 L bzw. 51,9% des vorhergesagten Normalwertes und FEV₁/FVC betrug 57%. Die mittlere Reversibilität berechnete sich zu 26,7% (SIROCCO) und 25,1% (CALIMA). Die mittlere Anzahl an Exazerbationen in den vorherigen zwölf Monaten war 3,7 (SIROCCO; SD: 2,4) bzw. 3,6 (CALIMA; SD: 2,4). Der Großteil dieser Exazerbationen führte dabei zu keiner Hospitalisierung (SIROCCO: 69,6%; CALIMA: 86,2%). Die mittlere Anzahl an Exazerbationen in den vorherigen zwölf Monaten, die eine Hospitalisierung erforderten, war 0,5 (SIROCCO; SD: 1,1) bzw. 0,2 (CALIMA; SD: 0,66). Der Score des Fragebogens zur Asthmakontrolle (ACQ-6) war in beiden Studien ähnlich und spiegelte die Fokussierung der Studien auf Patienten mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma wider (2,83 (SIROCCO; SD: 0,94) im Vergleich zu 2,99 (CALIMA; SD: 0,89)).

Ergänzende Analysen zu den Erhaltungstherapien zusätzlich zu ICS in Kombination mit LABA zeigen für beide Studien, dass alle Patienten bereits vor Studieneinschluss eine individuelle Begleittherapie erhielten und dass im Verlauf der Studie weitere Anpassungen dann möglich waren und erfolgt sind, wenn der Prüfarzt dies für medizinisch notwendig erachtet und entsprechend im eCRF dokumentiert hat (Tabelle 4-16, Tabelle 4-17, Tabelle 4-19, Tabelle 4-20).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Das Patientenkollektiv in der mITT-Population der Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA und die einhergehenden Patientencharakteristika sprechen hinsichtlich demographischer Parameter für eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag (Tabelle 4-15, Tabelle 4-16, Tabelle 4-17). Die Verteilung männlicher und weiblicher Patienten entspricht bekannten Literaturangaben zur geschlechtsspezifischen Verteilung der Grunderkrankung Asthma in Deutschland [80, 81]. Die für den deutschen Versorgungskontext repräsentative GKV-Routinedatenanalyse im Rahmen dieses Dossiers (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.3) zeigt ebenfalls ein ähnliches Geschlechterverhältnis (Tabelle 4-21) [82]. Demnach bilden die Studien die Beobachtung innerhalb des Versorgungskontextes ab, dass der Frauenanteil im Anwendungsgebiet etwas höher ist [82-84]. Auch im Hinblick auf die Altersverteilung der Studienpopulation kann von einer Übertragbarkeit auf den europäischen Versorgungskontext ausgegangen werden: Der größere Teil der Studienpatienten war jeweils über 50 Jahre alt und das mittlere Alter der Patienten in den Studien lag bei 51,4 Jahren, 52,4 Jahren und 52,5 Jahren. Dies ist im Einklang mit bekannten Angaben aus europäischen Registern zum mittleren Alter von Patienten mit schwerem bzw. schwer-zu-kontrollierendem Asthma (Belgien: 55 Jahre, Niederlande: 62,5 Jahre) [83, 84]. Da sich die Zahlen aus europäischen Registern zum mittleren Alter und auch solche zur Altersverteilung gemäß deutscher GKV-Routinedaten nur auf die übergeordnete Population der erwachsenen Patienten mit schwer-zu-kontrollierendem Asthma beziehen, sind auf dieser Datenbasis – u.a. da jeweils keine weitere Eingrenzung bzgl. Adhärenz und Phänotyp durchführbar ist – nur eingeschränkte Vergleiche bzgl. der Altersverteilung in der relevanten Population mit schwerem eosinophilem Asthma möglich. Dennoch zeigen auch die GKV-Routinedatenanalysen, dass in Deutschland in der übergeordneten Population der größere Anteil der Patienten über 50 Jahre alt ist (Tabelle 4-21).

Es liegen keine Hinweise auf pharmakodynamische und pharmakokinetische Unterschiede zwischen den Behandlungs-/Patientengruppen, bspw. durch Geschlecht oder Region, vor [8].

Tabelle 4-21: Verteilung von Geschlecht und Altersgruppen, in GKV-Datenanalyse (schwer-zu-kontrollierendes Asthma) und in den Studienpopulationen (schweres eosinophiles Asthma)

Demographie	Anteile (%)			
	gemäß GKV-Routinedatenanalyse ^a	in Studie ZONDA ^b	in Studie SIROCCO ^b	in Studie CALIMA ^b
Geschlecht				
männlich	42,5	35,8	38,3	43,7
weiblich	57,5	64,2	61,7	56,3
Altersgruppen				
<50 Jahre	18,0	43,9	40,9	36,8
≥50 Jahre	82,0	56,1	59,1	63,2
<p>a: Angaben zu erwachsenen Patienten mit schwer-zu-kontrollierendem Asthma, d.h. mit unzureichender Asthmakontrolle trotz intensivierter Erhaltungstherapie in der deutschen Gesamtbevölkerung (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.3).</p> <p>c: gemäß Ein-/Ausschlusskriterien der Studien erwachsene Patienten mit schwerem <u>eosinophilem</u> Asthma, Angaben basierend auf Tabelle 4-15, Tabelle 4-16, Tabelle 4-17.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Quellen:[82]</p>				

Die im Rahmen der Nutzenbewertung betrachteten mITT-Populationen in den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA umfassen Patienten der GINA-Stufe 5. Neben der leitliniengerechten Behandlung spricht auch die Operationalisierung und Validierung der größtenteils verwendeten Endpunkte und Messinstrumente für eine valide Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Die in den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA eingesetzten Messinstrumente werden im klinischen Alltag sowohl zur Verlaufskontrolle der Erkrankung, als auch zur Messung des Gesundheitszustandes der Patienten eingesetzt. Die primären Endpunkte umfassen sowohl die Reduktion von Exazerbationen, als auch eine kontrollierte OCS-Dosisreduktion. Beide Parameter sind wichtige, in nationalen und internationalen Leitlinien ausgewiesene Therapieziele und wurden nach deren Empfehlungen operationalisiert [2, 3, 29, 85]. In allen Studien war eine individuelle Anpassung der Erhaltungstherapie möglich, wenn dies vom Prüfarzt als medizinisch notwendig erachtet wurde [20, 32, 33]. Die Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Erhaltung des individuellen Zustands der Asthmakontrolle, wie sie im Rahmen der OCS-Reduktionsstudie ZONDA explizit durchgeführt wurde, als auch andere individuelle Anpassungen der Erhaltungstherapie erfolgten in Anlehnung an die Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien.

Zusammenfassend kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse der Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-22: 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			
ZONDA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIROCCO	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CALIMA ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: In der Studie CALIMA wurde ein Patient versehentlich entblindet. Die Studienmedikation wurde in diesem Fall abgesetzt und der Patient trat von der Studie zurück. Der Patient ist nicht in der mITT-Population enthalten, da in seinem Fall ausschließlich HD ICS/LABA als Erhaltungstherapie zur Baseline verabreicht wurde und hierdurch die Kriterien für die mITT-Population nicht erfüllt waren [74].
 HD: hochdosiert; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ZONDA

Bei der Studie ZONDA handelt es sich um eine doppelt-verblindete, dreiarmlige, placebokontrollierte Studie, welcher ein *Double-Dummy*-Verfahren zugrunde liegt (identisch aussehende Studienmedikation). Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines *Interactive Voice Response System* (IWRS/IVRS). Sowohl die Teilnehmer als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Zusätzlich wurden spezifische Maßnahmen ergriffen, um die Verblindung der Zellzahl von Bluteosinophilen aufrechtzuerhalten. Erwartungsgemäß weisen Patienten unter Behandlung mit Benralizumab eine wesentlich geringere Bluteosinophilenzahl auf, als Patienten in der Kontrollgruppe. Daher war die Aushändigung vollständiger Ergebnisse von Blutuntersuchungen eingeschränkt, um zu verhindern, dass behandelnde Personen anhand der Laborbefunde Rückschlüsse auf die Intervention ziehen konnten. Zudem wurden zwei unabhängige *Data Committees* zur Analyse und Erhebung der Daten herangezogen. Das *Independent Adjudication Committee for MACE and Malignancies* wurde ernannt, um eine unabhängige, externe, systematische und unvoreingenommene Beurteilung der verblindeten Daten zu bieten, um so die Diagnose von 1) präarzt-berichteten nicht-tödlichen Myokardinfarkten (MI), nicht-tödlichen Schlaganfällen (hämorrhagisch, ischämisch, embolisch) sowie kardiovaskulär bedingten Todesfällen und 2) präarzt-berichteten Malignomen während der Phase-III-Studie, zu bestätigen. Das *Data Safety Monitoring Board* war eine unabhängige Expertenberatungsgruppe, mit der Verantwortlichkeit die kumulativen Sicherheitsdaten sowie andere klinische Studiendaten der Erwachsenen und Jugendlichen an regulären Intervallen zu bewerten. Des Weiteren wurde das *Data Safety Monitoring Board* damit beauftragt, basierend auf den verfügbaren Daten, geeignete Empfehlungen auszusprechen. Die Berichterstattung erfolgte dementsprechend ergebnisunabhängig. Der Patientenfluss wurde transparent und nachvollziehbar dargestellt. Aufgrund vereinzelter Protokollabweicher wurde zusätzlich zur Hauptanalyse eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Im Rahmen dieses konservativen Ansatzes wurden Protokollabweicher von der mITT-Population ausgeschlossen, um eine mögliche Verzerrung zu evaluieren. Ergebnisse beider Analysen zeigen, dass von den Protokollabweichern keine Verzerrung zugunsten der Intervention ausgeht. Diese Einschätzung erfolgte auch seitens der EMA [8, 86]. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft werden.

SIROCCO

Bei der Studie SIROCCO handelt es sich um eine doppelt-verblindete, dreiarmlige, placebokontrollierte Studie mit einem *Double-Dummy*-Verfahren (identisch aussehende Studienmedikation). Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Sowohl die Teilnehmer als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Zusätzlich wurden spezifische Maßnahmen ergriffen, um die Verblindung der Zellzahl von Bluteosinophilen aufrechtzuerhalten. Erwartungsgemäß weisen Patienten unter Behandlung mit Benralizumab eine wesentlich geringere Bluteosinophilenzahl auf, als Patienten in der Kontrollgruppe. Daher war die Aushändigung vollständiger Ergebnisse von Blutuntersuchungen eingeschränkt, um zu verhindern, dass behandelnde Personen anhand der Laborbefunde Rückschlüsse auf die Intervention ziehen konnten. Zudem wurden drei unabhängige *Data Committees* zur Analyse und Erhebung der Daten herangezogen. Das *Independent Endpoint Adjudication Committee* ist gegenüber der Behandlung der Studienteilnehmer verblindet. Dieses stellt sicher, dass der Besuch der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung, aufgrund einer asthmabezogenen Verschlechterung und nicht anderer gesundheitsbezogener Probleme notwendig waren. Dementsprechend wurde der sekundäre Endpunkt, asthmabezogene Besuche in der Notaufnahme und/oder Hospitalisierung durch das *Endpoint Adjudication Committee* evaluiert. Das *Independent Adjudication Committee for MACE and Malignancies* wurde ernannt, um eine unabhängige, externe, systematische und unvoreingenommene Beurteilung der verblindeten Daten zu bieten, um so die Diagnose von 1) prüfarzt-berichteten nicht-tödlichen MI, nicht-tödlichen Schlaganfällen (hämorrhagisch, ischämisch, embolisch) sowie kardiovaskulär bedingten Todesfällen und 2) prüfarzt-berichteten Malignomen während der Phase-III-Studie, zu bestätigen. Das *Data Safety Monitoring Board* war eine unabhängige Expertenberatungsgruppe, die mit der Verantwortlichkeit beauftragt war, die kumulative Sicherheit sowie andere klinische Studiendaten der Erwachsenen und Jugendlichen an regulären Intervallen zu bewerten. Des Weiteren wurde das *Data Safety Monitoring Board* damit beauftragt, basierend auf den verfügbaren Daten, geeignete Empfehlungen auszusprechen. Die Berichterstattung erfolgte dementsprechend ergebnisunabhängig. Der Patientenfluss wurde transparent und nachvollziehbar dargestellt. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft werden.

CALIMA

Bei der Studie CALIMA handelt es sich um eine doppelt-verblindete, dreiarmlige, placebokontrollierte Studie mit einem *Double-Dummy*-Verfahren (identisch aussehende Studienmedikation). Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Sowohl die Teilnehmer als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Zusätzlich wurden spezifische Maßnahmen ergriffen, um die Verblindung der Zellzahl von Bluteosinophilen aufrechtzuerhalten. Erwartungsgemäß weisen Patienten unter Behandlung mit Benralizumab eine wesentlich geringere Bluteosinophilenzahl auf, als Patienten in der Kontrollgruppe. Daher war die Aushändigung vollständiger Ergebnisse von Blutuntersuchungen eingeschränkt, um zu verhindern, dass behandelnde Personen anhand der Laborbefunde Rückschlüsse auf die Intervention ziehen konnten. Zudem wurden drei unabhängige *Data Committees* zur Analyse und Erhebung der Daten herangezogen. Das *Independent Endpoint Adjudication Committee* ist gegenüber der Behandlung der Studienteilnehmer verblindet. Dieses stellt sicher, dass der Besuch der Notaufnahme und/oder eine Hospitalisierung, aufgrund einer asthmabezogenen Verschlechterung und nicht anderer gesundheitsbezogener Probleme notwendig waren. Dementsprechend wurde der sekundäre Endpunkt, asthmabezogene Besuche in der Notaufnahme und/oder Hospitalisierung durch das *Endpoint Adjudication Committee* evaluiert. Das *Independent Adjudication Committee for MACE and Malignancies* wurde ernannt, um eine unabhängige, externe, systematische und unvoreingenommene Beurteilung der verblindeten Daten zu bieten, um so die Diagnose von 1) prüfarzt-berichteten nicht-tödlichen MI, nicht-tödlichen Schlaganfällen (hämorrhagisch, ischämisch, embolisch) sowie kardiovaskulär bedingten Todesfällen und 2) prüfarzt-berichteten Malignomen während der Phase-III-Studie, zu bestätigen. Das *Data Safety Monitoring Board* war eine unabhängige Expertenberatungsgruppe, die mit der Verantwortlichkeit beauftragt war, die kumulative Sicherheit sowie andere klinische Studiendaten der Erwachsenen und Jugendlichen an regulären Intervallen zu bewerten. Des Weiteren wurde sie damit beauftragt, geeignete Empfehlungen basierend auf den verfügbaren Daten auszusprechen. Die Berichterstattung erfolgte dementsprechend ergebnisunabhängig. Der Patientenfluss wurde transparent und nachvollziehbar dargestellt. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential auf Studienebene 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.

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität		Morbidität				Lebensqualität		Verträglichkeit
	OCS-Dosis- reduktion	Exazer- bationen	Asthmakontrolle anhand ACQ-5	Asthmakontrolle anhand ACQ-6	Asthmasymptome anhand Patiententagebuch	EQ-5D VAS	AQLQ (S)+12	PGIC	
ZONDA	nein	ja	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja
SIROCCO	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CALIMA	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

Der Endpunkt *Mortalität* wurde in den zugrundeliegenden Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA weder als primärer noch als sekundärer Endpunkt definiert. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension *Verträglichkeit* (Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 OCS-Dosisreduktion – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von OCS-Dosisreduktion

Studie	Operationalisierung
ZONDA	<p><u>Definition:</u> Reduktion der täglichen OCS-Dosis auf die niedrigst-wirksame tägliche Dosis oder vollständiges Absetzen der OCS-Einnahme pro Patient bei gleichzeitiger Erhaltung der Asthmakontrolle.</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Die Dosisreduktion erfolgt während der Reduktionsphase der Studie ZONDA, welche sich an eine 4-wöchige OCS-Optimierungsphase und eine darauffolgende 4-wöchige Induktionsphase anschließt. Daher beginnt die OCS-Dosisreduktion an Woche 4 und läuft in einem 4-wöchigen Intervall bis Woche 24.</p> <p>Patienten, die folgende Kriterien erfüllen sind für eine Dosisreduktion geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FEV₁ vor Einnahme eines Bronchodilatators (prä-BD) $\geq 80\%$ der Baseline. - Morgendliches PEF $\geq 80\%$ der gemittelten morgendlichen Messungen im 14-tägigen Zeitraum vor der geplanten Studienvisite. - $\leq 50\%$ Anstieg des mittleren nächtlichen Erwachens im 14-tägigen Zeitraum vor der geplanten Studienvisite, im Vergleich zur Baseline. - Anwendung der SABA Notfallmedikation von nicht mehr als 4 Inhalationen/Tag oberhalb des mittleren Wertes im 14-tägigen Zeitraum vor der geplanten Studienvisite im Vergleich zur Baseline, oder oberhalb von 12 Inhalationen/Tag. - Keine Notwendigkeit die Dosis von OCS für Asthmasymptome seit der letzten Visite zu erhöhen um die individuelle Kontrolle der Asthmasymptomatik zu erhalten. <p>Diese zuvor genannten Kriterien werden eingesetzt, um eine stabile individuelle Asthmakontrolle im Studienverlauf zu gewährleisten. Diese Kriterien gelten auch für die OCS-Optimierungsphase und werden zur Ermittlung der niedrigst-wirksamen OCS-Dosis herangezogen. Erfüllt der Patient hingegen die oben genannten Kriterien nicht, wird die weitere Reduktion der OCS-Dosis gestoppt und der Patient kehrt zu einer OCS-Dosis zurück, die mindestens ein Dosislevel höher als die OCS-Dosis ist, zu welcher die Kriterien nicht erfüllt wurden. Anhand dieser Kriterien soll das Auftreten von Exazerbationen aufgrund der Reduktion der OCS-Dosis minimiert werden.</p> <p>Eine OCS-Reduktion unterhalb der Cushing-Schwelle wird als dauerhaft bezeichnet, wenn diese über den noch verbleibenden Behandlungszeitraum hinweg bei gleichzeitiger Symptomkontrolle aufrechterhalten wird.</p> <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis</i> <ul style="list-style-type: none"> - Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle - Kategorisierung der prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle ○ <i>Absolute Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle</i> ○ <i>Anteil Patienten mit:</i> <ul style="list-style-type: none"> - 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle - $\geq 50\%$iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ OCS-Reduktion unter Cushing-Schwelle (tägliche Dosis $\leq 5,0$ mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle <ul style="list-style-type: none"> - Anteil Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg - Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle - Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle
SIROCCO	Der Endpunkt OCS-Reduktion wurde in der Studie SIROCCO nicht erhoben.
CALIMA	Der Endpunkt OCS-Reduktion wurde in der Studie CALIMA nicht erhoben.
FEV ₁ : Einsekundenkapazität; PEF: <i>Peak Expiratory Flow</i> ; prä-BD: vor Einnahme eines Bronchodilatators; OCS: orales Kortikosteroid; SABA: kurzwirksamer Beta-Agonist Quelle: [20, 67]	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OCS-Dosisreduktion 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
ZONDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ZONDA

Die Datenerhebung für den Endpunkt *OCS-Dosisreduktion* erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Teilnehmer der Studie ZONDA wurden mittels eines IWRS/IVRS randomisiert und waren ebenso wie die behandelnden Personen verblindet. Die Ergebnisse des Endpunktes wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Das Verzerrungspotential des Endpunktes *OCS-Dosisreduktion* kann als niedrig eingestuft werden, da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten.

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

Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis

Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

ZONDA

Tabelle 4-26: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Zeitpunkt	Statistik	Benra 30 mg Q8W (N=73)	zVT (N=75)
Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende			
ZONDA			
Baseline ^a	MW (SD)	14,28 (7,756)	14,15 (6,353)
	Median	10,00	10,00
	Q1; Q3	10,00; 20,00	10,00; 20,00
	Min; Max	7,50; 40,00	7,50; 40,00
Final ^b	MW (SD)	6,36 (6,877)	11,25 (8,473)
	Median	5,00	10,00
	Q1, Q3	0,00; 10,00	5,00; 15,00
	Min, Max	0,00; 30,00	0,00; 40,00
Prozentuale Reduktion zur Baseline	MW (SD)	57,75 (43,561)	20,48 (54,446)
	Median	75,00	25,00
	Q1; Q3	25,00; 100,00	0,00; 50,00
	Min, Max	-50,00; 100,00	-150,00; 100,00
Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zur Baseline ^c	Median [95%-KI]	75,00 [60,00; 87,50]	25,00 [0,00; 33,30]
	Hodges-Lehmann-Schätzer der medianen Differenz [95%-KI]; p-Wert	37,50 [20,80; 50,00]; <0,001	

Zeitpunkt	Statistik	Benra 30 mg Q8W (N=73)	zVT (N=75)
<p>a: Baseline OCS-Dosis (mg) ist die optimierte Dosis, welche der Patient bei Randomisierung (Woche 0) erhielt.</p> <p>b: Finale OCS-Dosis (mg) ist die Dosis zur Woche 28. Wenn ein Patient die Studie während des Zeitraums der Dosisreduktion abbricht oder eine Exazerbation zwischen Woche 24 und Woche 28 oder unmittelbar vor Abbruch erfährt, wird die finale OCS-Dosis ein Dosislevel höher angegeben als diejenige Dosis, die dem Ereignis direkt voranging.</p> <p>c: Der Schätzer der prozentualen medianen Reduktion zur Baseline der finalen OCS-Dosis im Benralizumab-Arm wurde mit dem zVT-Arm anhand des <i>Wilcoxon-Rank-Sum</i>-Tests verglichen. Es wurde der Hodges-Lehmann Schätzer und KI inkl. p-Wert berichtet. Der Schätzer war der Median für die $n1 \times n2$ Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen (n1: Anzahl Studienteilnehmer im Benralizumab-Arm; n2: Anzahl Studienteilnehmer im zVT-Arm).</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; OCS: orales Kortikosteroid; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [9]</p>			

ZONDA

Hinsichtlich des Endpunktes *OCS-Dosisreduktion* zeigte sich für die prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis zur Baseline über die Studiendauer eine 75%ige Reduktion im Benralizumab-Arm gegenüber einer 25%igen Reduktion im zVT-Arm. Dies entspricht einem medianen Hodges-Lehman Behandlungsunterschied von 37,50% ([95%-KI: 20,80; 50,00]; $p < 0,001$) zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-26).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für OCS-Dosisreduktion, Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Zeitpunkt	Statistik	Benra 30 mg Q8W (N=61)	zVT (N=48)
Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende			
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^a			
Baseline ^b	MW (SD)	14,18 (7,524)	13,96 (6,601)
	Median	12,50	10,00
	Q1; Q3	7,50; 20,00	10,00; 20,00
	Min; Max	7,50; 40,00	7,50; 40,00
Final ^c	MW (SD)	5,92 (7,093)	10,91 (8,994)
	Median	5,00	10,00
	Q1, Q3	0,00; 10,00	5,00; 15,00
	Min, Max	0,00; 30,00	0,00; 40,00

Zeitpunkt	Statistik	Benra 30 mg Q8W (N=61)	zVT (N=48)
Prozentuale Reduktion zur Baseline	MW (SD)	62,07 (44,096)	21,79 (60,271)
	Median	75,00	25,00
	Q1; Q3	40,00; 100,00	0,00; 75,00
	Min, Max	-50,00; 100,00	-150,00; 100,00
Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zur Baseline ^d	Median [95%-KI]	75,00 [62,50; 91,70]	25,00 [0,00; 50,00]
	Hodges-Lehmann-Schätzer der medianen Differenz [95%-KI]; p-Wert	40,00 [16,70; 62,50]; <0,001	
<p>a: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher von der mITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>b: Baseline OCS-Dosis (mg) ist die optimierte Dosis, welche der Patient bei Randomisierung (Woche 0) erhielt.</p> <p>c: Finale OCS-Dosis (mg) ist die Dosis zur Woche 28. Wenn ein Patient die Studie während des Zeitraums der Dosisreduktion abbricht oder eine Exazerbation zwischen Woche 24 und Woche 28 oder unmittelbar vor Abbruch erfährt, wird die finale OCS-Dosis ein Dosislevel höher angegeben als diejenige Dosis, die dem Ereignis direkt voranging.</p> <p>d: Der Schätzer der prozentualen medianen Reduktion zur Baseline der finalen OCS-Dosis im Benralizumab-Arm wurde mit dem zVT-Arm anhand des <i>Wilcoxon-Rank-Sum</i>-Tests verglichen. Es wurde der Hodges-Lehmann Schätzer und KI inkl. p-Wert berichtet. Der Schätzer war der Median für die $n_1 \times n_2$ Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen (n_1: Anzahl Studienteilnehmer im Benralizumab-Arm; n_2: Anzahl Studienteilnehmer im zVT-Arm).</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; OCS: orales Kortikosteroid; Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [9]</p>			

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Die Sensitivitätsanalyse unterstützt die Ergebnisse der Hauptanalyse. Auch nach Abzug der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) zeigte sich eine *prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis zur Baseline* über die Studiendauer von 75% für den Benralizumab-Arm gegenüber einer 25%igen Reduktion im zVT-Arm. Dies entspricht einem medianen Hodges-Lehman Behandlungsunterschied von 40,00% ([95%-KI: 16,70; 62,50]; $p < 0,001$) zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-27).

Kategorisierung der prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

ZONDA

Tabelle 4-28: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kategorisierung der prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Kategorie	Anzahl Studienteilnehmer n (%)	
	Benra 30 mg Q8W (N=73)	zVT (N=75)
Kategorisierung der prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende		
ZONDA		
90-100% Reduktion ^a	27 (37,0)	9 (12,0)
75-<90% Reduktion	10 (13,7)	6 (8,0)
50-<75% Reduktion	11 (15,1)	13 (17,3)
>0-<50% Reduktion	10 (13,7)	12 (16,0)
Keine Veränderung oder etwaige Erhöhung	15 (20,5)	35 (46,7)
Kategorisierung der prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende		
ZONDA		
≥90%ige Reduktion ^a	27 (37,0)	9 (12,0)
≥75%ige Reduktion	37 (50,7)	15 (20,0)
≥50%ige Reduktion	48 (65,8)	28 (37,3)
>0%ige Reduktion	58 (79,5)	40 (53,3)
Keine Veränderung oder etwaige Erhöhung	15 (20,5)	35 (46,7)

Kategorie	Anzahl Studienteilnehmer n (%)	
	Benra 30 mg Q8W (N=73)	zVT (N=75)
Sensitivitätsanalyse: Kategorisierung der prozentualen Reduktion von der Baseline der finalen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende		
<i>Proportional Odds Ratio</i> [95%-KI]; p-Wert ^b	4,00 [2,15; 7,43]; <0,001	
<p>a: Patienten, die für eine 100%ige Dosisreduktion geeignet sind, sind diejenigen mit einer Baseline OCS-Dosis von $\leq 12,5$ mg. Finale OCS-Dosis ist die Dosis zur Woche 28. Baseline OCS-Dosis (mg) ist die optimierte Dosis, welche der Patient bei Randomisierung (Woche 0) erhielt. Wenn ein Patient die Studie während des Zeitraums der Dosisreduktion abbricht oder eine Exazerbation zwischen Woche 24 und Woche 28 oder unmittelbar vor Abbruch erfährt, wird die finale OCS-Dosis ein Dosislevel höher angegeben als diejenige Dosis, die dem Ereignis direkt voranging.</p> <p>b: Die Berechnung des <i>Proportional Odds Ratio</i> inkl. KI und p-Wert beruht auf einem <i>Proportional-Odds</i>-Modell mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Baseline OCS-Dosis.</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie (%); OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [9]</p>		

ZONDA

Nach *Kategorisierung der prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosis im Vergleich zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (*Proportional Odds Ratio* [95%-KI]: 4,00 [2,15; 7,43]; $p < 0,001$). Insgesamt erreichten mehr Studienteilnehmer des Benralizumab-Arms (37%) eine (fast) vollständige Reduktion von 90% bis 100% der täglichen OCS-Dosis zur Baseline, als Studienteilnehmer des zVT-Arms (12%). Auch in der Kategorie einer 75%igen bis <90%igen Reduktion war der Anteil von Studienteilnehmer im Benralizumab-Arm (13,7%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (8,0%) größer. Ein kleinerer Anteil von Studienteilnehmern, die keine Veränderung oder eine etwaige Erhöhung zeigten, wurde im Benralizumab-Arm mit 20,5% beobachtet. Im zVT-Arm hingegen konnten 46,7% der Studienteilnehmer ihre OCS-Dosis nicht reduzieren bzw. mussten die Dosis sogar erhöhen (Tabelle 4-28).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für OCS-Dosisreduktion, Kategorisierung der prozentualen Reduktion zur Baseline der finalen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Kategorie	Anzahl Studienteilnehmer n (%)	
	Benra 30 mg Q8W (N=61)	zVT (N=48)
Kategorisierung der prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende		
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^a		
90-100% Reduktion ^b	25 (41,0)	7 (14,6)
75-<90% Reduktion	10 (16,4)	6 (12,5)
50-<75% Reduktion	9 (14,8)	6 (12,5)
>0-<50% Reduktion	5 (8,2)	7 (14,6)
Keine Veränderung oder etwaige Erhöhung	12 (19,7)	22 (45,8)
Kategorisierung der prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende		
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^a		
≥90%ige Reduktion ^b	25 (41,0)	7 (14,6)
≥75%ige Reduktion	35 (57,4)	13 (27,1)
≥50%ige Reduktion	44 (72,1)	19 (39,6)
>0%ige Reduktion	49 (80,3)	26 (54,2)
Keine Veränderung oder etwaige Erhöhung	12 (19,7)	22 (45,8)
Sensitivitätsanalyse: Kategorisierung der prozentualen Reduktion von der Baseline der finalen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende		
<i>Proportional Odds Ratio</i> [95%-KI]; p-Wert ^b	4,53 [2,15; 9,52]; <0,001	
<p>a: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher von der mITT-Population (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>b: Patienten, die für eine 100%ige Dosisreduktion geeignet sind, sind diejenigen mit einer Baseline OCS-Dosis von ≤12,5 mg. Finale OCS-Dosis ist die Dosis zur Woche 28. Baseline OCS-Dosis (mg) ist die optimierte Dosis, welche der Patient bei Randomisierung (Woche 0) erhielt. Wenn ein Patient die Studie während des Zeitraums der Dosisreduktion abbricht oder eine Exazerbation zwischen Woche 24 und Woche 28 oder unmittelbar vor Abbruch erfährt, wird die finale OCS-Dosis ein Dosislevel höher sein als diejenige Dosis die dem Ereignis direkt voranging.</p> <p>b: Die Berechnung des <i>Proportional Odds Ratio</i> inkl. KI und p-Wert beruht auf einem <i>Proportional-Odds-Modell</i> mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Baseline OCS-Dosis.</p>		

Kategorie	Anzahl Studienteilnehmer n (%)	
	Benra 30 mg Q8W (N=61)	zVT (N=48)
Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i> -Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie (%); OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [9]		

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Auch nach Abzug der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) zeigte sich bei *Kategorisierung der prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosis im Vergleich zur Baseline* ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (*Proportional Odds Ratio* [95%-KI]: 4,53 [2,15; 9,52]; $p < 0,001$). Gleichzeitig blieb der individuelle Zustand der Asthmakontrolle durch entsprechende Operationalisierung der *OCS-Dosisreduktion* erhalten. Insgesamt erreichten mehr Studienteilnehmer des Benralizumab-Arms (41%) eine 90%- bis 100%ige Reduktion der täglichen OCS-Dosis, als Studienteilnehmer des zVT-Arms (14,6%). Auch in der Kategorie einer 75%igen bis <90%igen Reduktion war der Anteil von Studienteilnehmern im Benralizumab-Arm (16,4%) im Vergleich zum zVT-Arm (12,5%) größer. Ein kleinerer Anteil von Studienteilnehmern, die keine Veränderung oder eine etwaige Erhöhung der täglichen OCS-Dosis zeigten, wurde im Benralizumab-Arm mit 19,7% beobachtet. Im zVT-Arm hingegen konnten 45,8% der Studienteilnehmer ihre OCS-Dosis nicht reduzieren bzw. mussten die Dosis sogar erhöhen (Tabelle 4-29).

Absolute Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle**ZONDA**

Tabelle 4-30: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Absolute OCS-Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Behandlung	N	n	Mittelwert (SD)	Median	LSM-Differenz der absoluten Veränderung (mg) zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Absolute OCS-Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73	73	7,92 (7,46)	7,50	5,02 [2,90; 7,13]; <0,001
zVT	75	75	2,90 (6,55)	2,50	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der absoluten Veränderung (mg) zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer ANCOVA-Analyse mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Baseline OCS-Dosis. ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [9]</p>					

ZONDA

Bezogen auf die *Absolute Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle* zeigte sich eine mittlere Dosisreduktion von 7,92 mg im Benralizumab-Arm, während im zVT-Arm lediglich eine mittlere Dosisreduktion von 2,90 mg erreicht werden konnte. Dies entspricht einer LSM-Differenz der absoluten Veränderung zur Baseline von 5,02 mg ([95%-KI: 2,90; 7,13]; p<0,001; Tabelle 4-30). Demnach konnten die Patienten im Benralizumab-Arm im Durchschnitt eine klinisch bedeutsame Reduktion ihrer täglichen OCS-Dosis von ≥ 5 mg erreichen, ohne den individuellen Zustand ihrer Symptomkontrolle zur Baseline zu verlieren.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für OCS-Dosisreduktion, Absolute OCS-Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Behandlung	N	n	Mittelwert (SD)	Median	LSM-Differenz der absoluten Veränderung (mg) zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Absolute OCS-Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b					
Benra 30 mg Q8W	61	61	8,26 (7,38)	7,50	5,33 [2,71; 7,94]; <0,001
zVT	48	48	3,05 (7,24)	2,50	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der absoluten Veränderung (mg) zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer ANCOVA-Analyse mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Baseline OCS-Dosis.</p> <p>b: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i>; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [9]</p>					

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Bezogen auf die *Absolute OCS-Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle* zeigte sich eine mittlere Dosisreduktion von 8,26 mg im Benralizumab-Arm, während im zVT-Arm lediglich eine mittlere Dosisreduktion von 3,05 mg erreicht werden konnte. Dies entspricht einer LSM-Differenz der absoluten Veränderung zur Baseline von 5,33 mg ([95%-KI: 2,71; 7,94]; $p < 0,001$; Tabelle 4-31). Die Daten unterstützen damit die Hauptanalyse und bestätigen, dass die Patienten im Benralizumab-Arm im Durchschnitt eine klinisch bedeutsame Reduktion ihrer täglichen OCS-Dosis von ≥ 5 mg erreichen konnten. Dabei wurde gleichzeitig der individuelle Zustand der Asthmakontrolle zur Baseline erhalten oder sogar verbessert.

Responder-Analysen: OCS-Dosisreduktion**Anteil Patienten mit 100%iger bzw. mit $\geq 50\%$ iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle****ZONDA**

Tabelle 4-32: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil von Patienten mit 100%iger bzw. mit $\geq 50\%$ iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Behandlung	N	Responder n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Anteil von Patienten mit 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73	22 (30,1)	4,51 [1,57; 12,94];	2,83 [1,34; 5,94];	0,19 [0,07; 0,32];
zVT	75	8 (10,7)	0,005	0,006	0,003
Anteil von Patienten mit 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende (Patientenpool mit täglicher OCS-Dosis $\leq 12,5$ mg zur Baseline)^c					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	42	22 (52,4)	4,57 [1,61; 12,96];	2,75 [1,38; 5,47];	0,33 [0,14; 0,53];
zVT	42	8 (19,0)	0,004	0,004	<0,001
Anteil von Patienten mit $\geq 50\%$iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73	48 (65,8)	3,24 [1,64; 6,38];	1,76 [1,26; 2,47];	0,28 [0,13; 0,44];
zVT	75	28 (37,3)	<0,001	<0,001	<0,001
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Baseline OCS-Dosis.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>c: Nur Patienten mit einer optimierten täglichen OCS-Dosis zur Baseline von $\leq 12,5$ mg hatten nach Protokoll die Möglichkeit im Studienverlauf eine 100%ige Reduktion der täglichen OCS-Dosis zu erreichen.</p> <p>ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; OCS: orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [9]</p>					

ZONDA

Bezogen auf den Endpunkt *OCS-Dosisreduktion* konnte hinsichtlich des Anteils von Patienten mit Erreichen einer 100%igen Reduktion der täglichen OCS-Dosis, bei gleichzeitiger Erhaltung der individuellen Asthmakontrolle, ein statistisch signifikanter Unterschied mit deutlichem Ausmaß zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 4,51 [1,57; 12,94]; p=0,005) zugunsten des Benralizumab-Arms (30,1% vs. 10,7%) gezeigt werden. Betrachtet man ausschließlich die Patienten, die gemäß Protokoll die Möglichkeit hatten im Studienverlauf eine *100%ige Reduktion der täglichen OCS-Dosis* zu erreichen (Patienten mit einer optimierten täglichen OCS-Dosis zur Baseline von $\leq 12,5$ mg), so zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 4,57 [1,61; 12,96]; p=0,004) zugunsten des Benralizumab-Arms. In dieser für die Auswertung relevanten Gruppe konnten unter Benralizumab 52,4% der Patienten ihre OCS-Therapie im Verlauf der Studie komplett absetzen, während nur 19,0% der Patienten unter Therapie mit der zVT zu Studienende auf OCS verzichten konnten. Auch für den Anteil von Patienten mit einer $\geq 50\%$ igen Reduktion der OCS-Dosis, bei gleichzeitiger Erhaltung ihrer Asthmakontrolle, konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 3,24 [1,64; 6,38]; p<0,001) zugunsten des Benralizumab-Arms (65,8% vs. 37,3%) dokumentiert werden (Tabelle 4-32).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-33: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für OCS-Dosisreduktion, Anteil von Patienten mit 100%iger bzw. mit $\geq 50\%$ iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Behandlung	N	Responder n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Anteil von Patienten mit 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Benra 30 mg Q8W	61	21 (34,4)	6,00 [1,64; 21,98];	2,75 [1,21; 6,28];	0,22 [0,07; 0,37];
zVT	48	6 (12,5)	0,007	0,016	0,005
Anteil von Patienten mit 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende (Patientenpool mit täglicher OCS-Dosis $\leq 12,5$ mg zur Baseline)^d					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Benra 30 mg Q8W	34	21 (61,8)	6,26 [1,73; 22,60];	2,99 [1,40; 6,38];	0,41 [0,19; 0,63];
zVT	29	6 (20,7)	0,005	0,005	<0,001

Anteil von Patienten mit $\geq 50\%$iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Benra 30 mg Q8W	61	44 (72,1)	4,30 [1,88; 9,85];	1,82 [1,24; 2,67];	0,33 [0,15; 0,50];
zVT	48	19 (39,6)	<0,001	0,002	<0,001
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Baseline OCS-Dosis.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>c: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>d: Nur Patienten mit einer optimierten täglichen OCS-Dosis zur Baseline von $\leq 12,5$ mg hatten nach Protokoll die Möglichkeit im Studienverlauf eine 100%ige Reduktion der täglichen OCS-Dosis zu erreichen.</p> <p>ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; OCS: orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [9]</p>					

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Die Sensitivitätsanalyse unterstützt die Ergebnisse der Hauptanalyse. Bezogen auf den Endpunkt *OCS-Dosisreduktion* konnte auch nach Abzug der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) hinsichtlich des *Anteils von Patienten mit einer 100%igen Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Erhaltung der individuellen Asthmakontrolle* ein statistisch signifikanter Unterschied von deutlichem Ausmaß zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 6,00 [1,64; 21,98]; p=0,007) zugunsten des Benralizumab-Arms (34,4% vs. 12,5%) gezeigt werden. Nach Protokoll hatten jedoch nur die Patienten mit einer optimierten täglichen OCS-Dosis zur Baseline von $\leq 12,5$ mg die Möglichkeit im Studienverlauf eine 100%ige Reduktion der täglichen OCS-Dosis zu erreichen. Betrachtet man ausschließlich diese Patientenpopulation, so zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 6,26 [1,73; 22,60]; p=0,005) zugunsten des Benralizumab-Arms. In dieser für die Auswertung relevanten Gruppe konnten unter Benralizumab 61,8% der Patienten ihre OCS-Therapie im Studienverlauf komplett absetzen, während nur 20,7% der Patienten unter Therapie mit der zVT zu Studienende auf OCS verzichten konnten. Auch für den Anteil von Patienten mit einer $\geq 50\%$ igen Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Erhaltung der individuellen Asthmakontrolle konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 4,30 [1,88; 9,85]; p<0,001) zugunsten des Benralizumab-Arms (72,1% vs. 39,6%) dokumentiert werden (Tabelle 4-33).

OCS-Reduktion unter Cushing-Schwelle (tägliche Dosis $\leq 5,0$ mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Anteil Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg

ZONDA

Tabelle 4-34: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil von Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg

Behandlung	N	Responder n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Anteil von Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73	43 (58,9)	3,23 [1,57; 6,67];	1,77 [1,22; 2,57];	0,26 [0,10; 0,41];
zVT	75	25 (33,3)	0,001	0,003	0,001
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Baseline OCS-Dosis. b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse. ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Population mit Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg; OCS: orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [9]</p>					

ZONDA

Bezogen auf den Endpunkt *OCS-Dosisreduktion* zeigte sich hinsichtlich des Anteils von Patienten mit einer finalen täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 3,23 [1,57; 6,67]; $p=0,001$) zugunsten des Benralizumab-Arms. Im Benralizumab-Arm erreichten im Studienverlauf 58,9% der Patienten eine Reduktion ihrer täglichen OCS-Dosis auf $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Erhaltung ihrer individuellen Asthmakontrolle, während dies im zVT-Arm nur 33,3% der Patienten erreichten (Tabelle 4-34). Demzufolge konnten Patienten unter Therapie mit Benralizumab häufiger eine klinisch relevante OCS-Reduktion mit finaler täglicher Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednison/Prednisolon erreichen, als Patienten, die die zVT erhielten.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-35: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für OCS-Dosisreduktion, Anteil von Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg

Behandlung	N	Responder n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Anteil von Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Benra 30 mg Q8W	61	39 (63,9)	3,78 [1,57; 9,06];	1,70 [1,13; 2,57];	0,26 [0,08; 0,45];
zVT	48	18 (37,5)	0,003	0,011	0,005
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Baseline OCS-Dosis. b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse. c: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg; OCS: orale Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [9]</p>					

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Bezogen auf den Endpunkt *OCS-Dosisreduktion* zeigte sich hinsichtlich des Anteils von Patienten mit einer finalen täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 3,78 [1,57; 9,06]; $p=0,003$) zugunsten des Benralizumab-Arms. Im Benralizumab-Arm erreichten im Studienverlauf 63,9% der Patienten eine Reduktion ihrer täglichen OCS-Dosis auf $\leq 5,0$ mg, bei gleichzeitiger Erhaltung ihrer individuellen Asthmakontrolle, während dies im zVT-Arm nur 37,5% der Patienten erreichten (Tabelle 4-35). Demzufolge unterstützt das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der Hauptanalyse und belegt für die Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die die zVT erhielten, eine häufigere klinisch relevante OCS-Dosisreduktion mit finaler täglicher Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednison/Prednisolon pro Tag.

Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle**ZONDA**

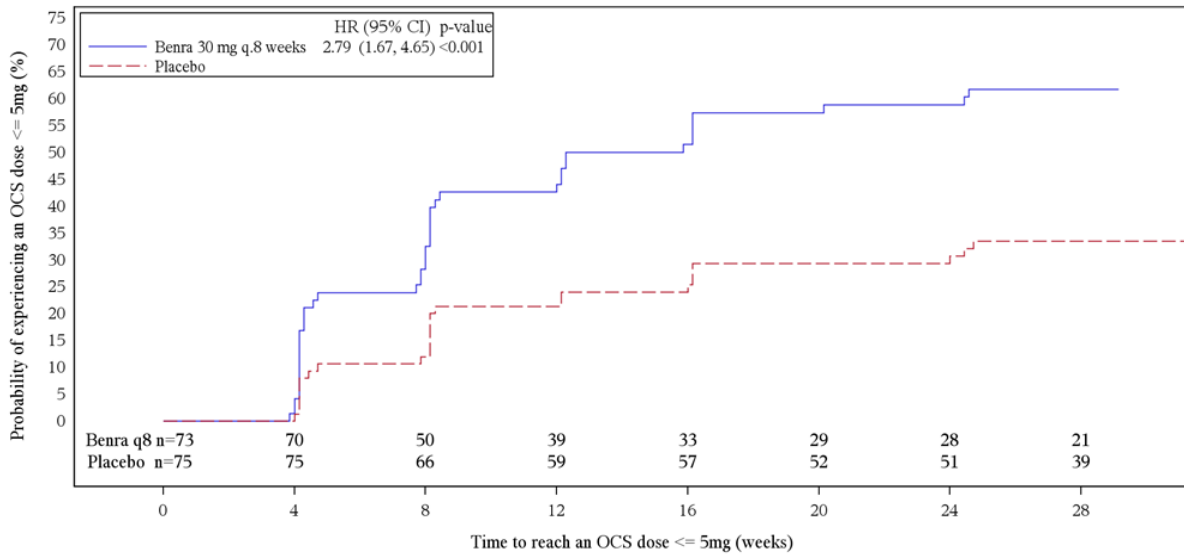
Tabelle 4-36: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Behandlung	N	n	Mediane Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg Tage [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^a
Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle				
ZONDA				
Benra 30 mg Q8W	73	43 (58,9)	111,0 [57,0; 172,0]	2,79 [1,67; 4,65]; <0,001
zVT	75	25 (33,3)	n.b.	
<p>a: Das HR inkl. KI und p-Wert beruht auf einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Baseline OCS-Dosis. Ein HR >1 zeigt einen Vorteil für Benralizumab an.</p> <p>Benra: Benralizumab; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von dauerhaft $\leq 5,0$ mg; OCS: orales Kortikosteroid; n.b.: nicht berechenbar; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [9]</p>				

ZONDA

Basierend auf einem *Cox-Proportional-Hazard*-Modell und der Kaplan-Meier-Methode wurde die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer täglichen OCS-Dosis, welche dauerhaft $\leq 5,0$ mg betrug, ermittelt. Diesbezüglich zeigte sich für die Wahrscheinlichkeit eine tägliche OCS-Dosis von dauerhaft $\leq 5,0$ mg (dauerhaftes Unterschreiten der Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednison/Prednisolon pro Tag) zu erreichen, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 2,79 [1,67; 4,65]; $p < 0,001$) zugunsten des Benralizumab-Arms. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von dauerhaft $\leq 5,0$ mg innerhalb des betrachteten Studienzeitraumes war für Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden deutlich höher, als für die Patienten, welche die zVT erhielten. Dabei betrug die *mediane Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg* für die Patienten unter Behandlung mit Benralizumab 111 Tage, während die mediane Zeit bis zum dauerhaften Unterschreiten der Cushing-Schwelle für den zVT-Arm im Beobachtungszeitraum nicht erreicht worden war (Tabelle 4-36).

Aus der dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 4-3) wird bereits vier Wochen nach Behandlungsbeginn ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Benralizumab ersichtlich. Dies spiegelt sich in einer frühen zeitlichen Trennung der Behandlungsgruppen wider. Des Weiteren lässt sich ein Vorteil Benralizumabs gegenüber der zVT konstant über den Behandlungszeitraum erkennen.



Quelle: [9]

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve: Zeit (Wochen) bis zum Erreichen einer OCS-Dosis von ≤5,0 mg

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-37: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für OCS-Dosisreduktion, Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von ≤5,0 mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Behandlung	N	n	Mediane Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von ≤5,0 mg Tage [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^a
Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von ≤5,0 mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle				
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b				
Benra 30 mg Q8W	61	39 (63,9)	85,0 [57,0; 113,0]	3,39 [1,86; 6,18]; <0,001
zVT	48	18 (37,5)	n.b. [113,0; n.b.]	

a: Das HR inkl. KI und p-Wert beruht auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Baseline OCS-Dosis. Ein HR >1 zeigt einen Vorteil für Benralizumab an.

b: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Benra: Benralizumab; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von dauerhaft ≤5,0 mg; OCS: orales Kortikosteroid; n.b.: nicht berechenbar; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Quelle: [9]

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse unterstützt die Ergebnisse der Hauptanalyse. Diesbezüglich zeigte sich für die Wahrscheinlichkeit eine tägliche OCS-Dosis von dauerhaft $\leq 5,0$ mg (dauerhaftes Unterschreiten der Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednison/Prednisolon pro Tag) zu erreichen auch nach Abzug der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 3,39 [1,86; 6,18]; $p < 0,001$) zugunsten des Benralizumab-Arms. Das heißt, die Sensitivitätsanalyse bestätigt eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von dauerhaft $\leq 5,0$ mg innerhalb des betrachteten Studienzeitraumes für Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, welche die zVT erhielten. Dabei betrug die *Mediane Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg* für die Patienten unter Benralizumab 85 Tage, während die mediane Zeit bis zum dauerhaften Unterschreiten der Cushing-Schwelle im zVT-Arm im Beobachtungszeitraum nicht erreicht worden war (Tabelle 4-37).

Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle**ZONDA**

Tabelle 4-38: Ergebnisse für OCS-Dosisreduktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle

Behandlung	N	Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg n (%)	Tage unter Cushing-Schwelle MW (SD)	LSM-Differenz [95%-KI]; p-Wert ^a
Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle zum Behandlungsende				
ZONDA				
Benra 30 mg Q8W	73	49 (67,1)	84,60 (69,91)	35,80 [17,42; 54,18]; <0,001
zVT	75	39 (52,0)	49,41 (62,82)	
a: Die Berechnung der LSM-Differenz inkl. KI und p-Wert beruht auf einem OLS-Modell einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Baseline OCS-Dosis. Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i> ; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i> -Population; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg; OCS: orales Kortikosteroid; OLS: <i>Ordinary-Least-Squares</i> ; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [9]				

ZONDA

Bezogen auf den Endpunkt *OCS-Dosisreduktion* konnte für die kumulierte Anzahl an Tagen mit einer OCS-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle anhand der standardisierten Mittelwerte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Benralizumab beobachtet werden. Patienten des Benralizumab-Arms, die eine tägliche OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg erreichten, unterschritten im Mittel an 84,60 Tagen mit ihrer individuellen OCS-Dosis die Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednison/Prednisolon pro Tag. Im Vergleich dazu unterschritten die Patienten im zVT-Arm mit ihrer individuellen OCS-Dosis die Cushing-Schwelle im Mittel nur an 49,41 Tagen. Dies entspricht innerhalb des 28-wöchigen Behandlungszeitraums einer LSM-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen von 35,80 Tagen ([95%-KI: 17,42; 54,18]; $p < 0,001$; Tabelle 4-38).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-39: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für OCS-Dosisreduktion, Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle

Behandlung	N	Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg n (%)	Tage unter Cushing-Schwelle MW (SD)	LSM-Differenz [95%-KI]; p-Wert ^a
Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle zum Behandlungsende				
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b				
Benra 30 mg Q8W	61	44 (72,1)	91,38 (68,80)	37,44 [16,95; 57,93]; <0,001
zVT	48	29 (60,4)	56,10 (61,86)	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz inkl. KI und p-Wert beruht auf einem OLS-Modell einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Baseline OCS-Dosis.</p> <p>b: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg; OCS: orales Kortikosteroid; OLS: <i>Ordinary-Least-Squares</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [9]</p>				

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse unterstützt die Ergebnisse der Hauptanalyse. Bezogen auf den Endpunkt *OCS-Dosisreduktion* konnte für die *Kumulierte Anzahl an Tagen mit einer OCS-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle* auch nach Abzug der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen anhand der standardisierten Mittelwerte zugunsten von Benralizumab beobachtet werden. Patienten des Benralizumab-Arms, die eine tägliche OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg erreichten, unterschritten im Mittel an 91,38 Tagen mit ihrer individuellen OCS-Dosis die Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednison/Prednisolon pro Tag. Im Vergleich dazu unterschritten die Patienten im zVT-Arm mit ihrer individuellen OCS-Dosis die Cushing-Schwelle im Mittel nur an 56,10 Tagen. Dies entspricht innerhalb des 28-wöchigen Behandlungszeitraums einer LSM-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen von 37,44 Tagen ([95%-KI: 16,95; 57,93]; $p < 0,001$; Tabelle 4-39).

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ZONDA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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 Exazerbationen – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Exazerbationen

Studie	Operationalisierung
ZONDA	<p><u>Definition:</u> Die Exazerbation wurde im Studienprotokoll als Verschlechterung des Asthmas definiert, welche zu mindestens einer der folgenden Konsequenzen führte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeitweiliger Bolus/Stoßbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden (OCS-Stoßbehandlung in einer Dosierung, die mindestens 1 Level oberhalb der gegenwärtigen Titrationsstufe liegt, für mindestens 3 Tage, zur Behandlung der Symptomatik einer Asthmaverschlechterung), - Besuch der Notaufnahme aufgrund von Asthma, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden erfordert oder - Hospitalisierung aufgrund von Asthma. <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Die Erhebung der Bewertung der Asthmaexazerbationen erfolgte von Woche -8 (Visite 2 - Beginn der OCS-Optimierungsphase) bis Woche 28 (Visite 14 - Ende der Behandlung) sowie bei Abbruch der Studienmedikation und außerplanmäßig. Zu den präspezifizierten Schwellenwerten der Verschlechterung des Asthmas gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Abnahme des morgendlichen Peak-Flows $\geq 20\%$ an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Tagen im Vergleich zur Baseline, und/oder - ein Anstieg in der Anwendung von Notfallmedikationen von mindestens 4 Stößen oder Anwendung von einem neuen oder zusätzlichen Zerstäuber des Beta-Agonisten an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Tagen im Vergleich zur durchschnittlichen Inanspruchnahme dieser während Baseline und/oder - ein Anstieg von 2 des nächtlichen Erwachens aufgrund von Asthma über einen 7-Tageszeitraum im Vergleich zum Durchschnitt während Baseline und/oder - eine Zunahme des Gesamtergebnisses der Asthmasymptome (Summe der Tage [Einschätzung am Abend] und Nächte [Einschätzung am Morgen] von mindestens 2 Einheiten oberhalb des Durchschnitts zur Baseline, oder der höchstmögliche Wert (täglich Wert von 6) an mindestens 2 aufeinanderfolgenden Tagen) <p>Wenn ein Exazerbationsereignis nicht mit einer Verschlechterung in mindestens einer der präspezifizierten objektiven Messungen assoziiert ist, muss der Prüfarzt die Entscheidung das Ereignis als Exazerbation zu definieren selber begründen und dies entsprechend dokumentieren. Ereignisse, die nicht durch eine objektive Messung unterstützt werden, gelten auch nicht als protokolldefinierte Exazerbation.</p> <p>Eine Asthmaexazerbation, die innerhalb ≤ 7 Tagen der letzten Dosis von systemischen Steroiden (oral, intramuskulär, i.v.), welche für eine vorherige Exazerbation verschrieben wurden, auftritt, wird als ein gemeinsames Exazerbationsereignis gezählt.</p> <p><u>Endpunkt, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Anteil Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung)

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung) o <i>Jährliche Exazerbationsraten:</i> <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung o <i>Zeit bis zur ersten Exazerbation:</i> <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
SIROCCO	<p><u>Definition:</u> Die Exazerbation wurde im Studienprotokoll als Verschlechterung des Asthmas definiert, welche zu mindestens einer der folgenden Konsequenzen führte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - OCS-Stoßbehandlung (definiert als eine Anwendung von systemischen Kortikosteroiden (oder zeitlichem Anstieg von stabilen OCS-Hintergrunddosen) für mindestens 3 Tage), - Besuch der Notaufnahme bzw. einer Notfallambulanz (definiert als eine Untersuchung und Behandlung von <24 Stunden in einer Notaufnahme oder einer Notfallambulanz) aufgrund von Asthma, welche eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden erfordert (wie oben beschrieben), - Hospitalisierung (definiert als Aufnahme in einer stationären Einrichtung und/oder Untersuchung und Behandlung in einer Gesundheitseinrichtung für ≥ 24 Stunden). <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Die Erhebung der Bewertung der Asthmaexazerbationen erfolgte von Woche 0 (Visite 4 - Beginn der Behandlung) bis Ende der Behandlung^a, bei Abbruch der Studienmedikation und außerplanmäßig.</p> <p>Zu den präspezifizierten Schwellenwerten der Verschlechterung des Asthmas gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Abnahme des morgendlichen Peak-Flows $\geq 30\%$ an mindestens 2 von 3 aufeinanderfolgenden Tagen im Vergleich zur Baseline (letzte 10 Tage des <i>Run-In</i>), und/oder - ein $\geq 50\%$iger Anstieg in der Anwendung von Notfallmedikationen, einem neuen oder zusätzlichen Zerstäuber des Beta-Agonisten an mindestens 2 von 3 aufeinanderfolgenden Tagen im Vergleich zur durchschnittlichen Inanspruchnahme dieser in den vorherigen Wochen und/oder - nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma, welches eine Notfallmedikation erfordert. Dies gilt für mindestens 2 von 3 aufeinanderfolgenden Nächten und/oder

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> - eine Zunahme des Gesamtscores der Asthmasymptome (Summe der Tage [Einschätzung am Abend] und Nächte [Einschätzung am Morgen] von mindestens 2 Einheiten oberhalb des Durchschnitts der <i>Run-In</i>-Phase (letzte 10 Tage des <i>Run-In</i>), oder der höchstmögliche Wert (täglich Wert von 6) an mindestens 2 von 3 aufeinanderfolgenden Tagen) <p>Wenn ein Exazerbationsereignis nicht mit einer Verschlechterung in mindestens einer der präspezifizierten objektiven Messungen assoziiert ist, muss der Prüfarzt die Entscheidung das Ereignis als Exazerbation zu definieren selber begründen und dieses entsprechend dokumentieren. Ereignisse, die nicht durch eine objektive Messung unterstützt werden, gelten auch nicht als protokolldefinierte Exazerbation.</p> <p>Eine Asthmaexazerbation, die in ≤ 7 Tagen der letzten Dosis von systemischen Steroiden (oral, intramuskulär, i.v.), welche vorgeschrieben für eine vorherige Exazerbation sind, auftritt, wird als ein Exazerbationsereignis gezählt.</p> <p><u>Endpunkt, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o <i>Anteil Patienten mit:</i> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung) - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung) o <i>Jährliche Exazerbationsraten:</i> <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung o <i>Zeit bis zur ersten Exazerbation:</i> <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
CALIMA	Siehe Operationalisierung SIROCCO.
<p>a: Woche 48 SIROCCO, Woche 56 CALIMA. i.v.: intravenös; OCS: orales Kortikosteroid Quelle: [20, 32, 33, 67, 70, 74]</p>	

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Exazerbationen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ZONDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIROCCO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CALIMA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ZONDA

Für die Studie ZONDA liegt ein randomisiertes Studiendesign vor, wobei die Randomisierung der Teilnehmer mittels eines IWRS/IVRS erfolgte. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Endpunkterheber als auch die Studienteilnehmer waren verblindet. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes *Exazerbationen* als niedrig eingestuft werden.

SIROCCO

Die Teilnehmer der Studie SIROCCO wurden mittels eines IWRS/IVRS randomisiert und waren, ebenso wie die behandelnden Personen, verblindet. Die Analyse der Daten erfolgt nach dem ITT-Prinzip. Die Ergebnisse zum Endpunkt wurden unabhängig und der Patientenfluss nachvollziehbar dargestellt. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes *Exazerbationen* als niedrig eingestuft werden.

CALIMA

Die Studie CALIMA wurde in einem randomisierten Studiendesign durchgeführt. Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Sowohl die Teilnehmer als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Ergebnisse zum Endpunkt wurden unabhängig dargestellt. Der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

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

Anteil von Patienten mit ≥ 1 Exazerbation**ZONDA, SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation

Behandlung	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73	17 (23,3)	0,23 [0,11; 0,49]; <0,001	0,45 [0,28; 0,72]; <0,001	-0,29 [-0,44; -0,14]; <0,001
zVT	75	39 (52,0)			
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	60	19 (31,7)	0,25 [0,11; 0,60]; 0,002	0,50 [0,33; 0,76]; 0,001	-0,32 [-0,49; -0,15]; <0,001
zVT	55	35 (63,6)			
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	44	16 (36,4)	0,18 [0,07; 0,50]; <0,001	0,47 [0,31; 0,72]; <0,001	-0,40 [-0,59; -0,21]; <0,001
zVT	43	33 (76,7)			

Behandlung	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Anteil Patienten ≥ 1 Exazerbation definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73	1 (1,4)	0,08 [0,01; 0,75];	0,11 [0,01; 0,88];	-0,11 [-0,18; -0,03];
zVT	75	9 (12,0)	0,027	0,037	0,008
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	60	5 (8,3)	0,51 [0,12; 2,10];	0,65 [0,22; 1,94];	-0,04 [-0,16; 0,07];
zVT	55	7 (12,7)	0,351	0,445	0,444
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	44	4 (9,1)	n.b.;	0,78 [0,22; 2,72];	-0,03 [-0,15; 0,10];
zVT	43	5 (11,6)	n.b.	0,699	0,698
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariate Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (jeweils wie für den Einzelendpunkt definiert) und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA OCS-Behandlung (Baseline) als Kovariate berücksichtigt.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Exazerbationen; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [10]</p>					

ZONDA

Die Tabelle 4-42 zeigt die Ergebnisse für den Endpunkt *Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation*. Eine Asthmaexazerbation ist ein für den betroffenen Patienten einschneidendes Ereignis, welches mit einer erheblichen Krankheitslast beim Patienten verbunden ist. Bezüglich der klinisch hoch relevanten Vermeidung von Asthmaexazerbationen zeigt sich im Rahmen des Endpunktes *Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation, definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung*, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 0,23 [0,11; 0,49]; $p < 0,001$) zugunsten von Benralizumab. Dabei erlitten nur 23,3% der Patienten unter Behandlung mit Benralizumab gegenüber 52,0% der Patienten unter Behandlung mit der zVT, mindestens eine Exazerbation. Des Weiteren wurde für den *Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation, definiert durch einen Besuch der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung*, ein statistisch signifikanter Unterschied (OR [95%-KI]: 0,08 [0,01; 0,75]; $p = 0,027$) zugunsten des Benralizumab-Arms dokumentiert. Hier erlitten nur 1,4% der Patienten im Benralizumab-Arm gegenüber 12,0% der Patienten im zVT-Arm mindestens eine Exazerbation (Tabelle 4-42).

SIROCCO

Bezogen auf den Endpunkt *Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation* zeigte sich für diejenigen *Patienten mit ≥ 1 Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* ein statistisch signifikanter Unterschied (OR [95%-KI]: 0,25 [0,11; 0,60]; $p=0,002$) zugunsten von Benralizumab. Unter Behandlung mit Benralizumab erlitten nur 31,7% der Patienten gegenüber 63,6% der Patienten, welche mit der zVT behandelt wurden, mindestens eine Exazerbation. Weitere statistisch signifikante Unterschiede konnten nicht beobachtet werden (Tabelle 4-42).

CALIMA

Auch in der Studie CALIMA zeigte sich für den *Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* ein statistisch signifikanter Unterschied (OR [95%-KI]: 0,18 [0,07; 0,50]; $p<0,001$) zugunsten des Benralizumab-Arms. Hier erlitten nur 36,4% der Patienten gegenüber 76,7% der Patienten des zVT-Arms mindestens eine Exazerbation. Weitere statistisch signifikante Unterschiede konnten nicht beobachtet werden (Tabelle 4-42).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-43: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Exazerbationen, Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation

Behandlung	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Benra 30 mg Q8W	61	9 (14,8)	0,15 [0,05; 0,41];	0,32 [0,16; 0,63];	-0,31 [-0,48; -0,14];
zVT	48	22 (45,8)	<0,001	0,001	<0,001
Anteil Patienten ≥ 1 Exazerbation definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Benra 30 mg Q8W	61	1 (1,6)	0,09 [0,01; 1,24];	0,13 [0,02; 1,05];	-0,11 [-0,21; -0,01];
zVT	48	6 (12,5)	0,072	0,056	0,031
a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (jeweils wie für den Einzelendpunkt definiert).					
b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.					
c: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).					

Behandlung	N	n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i> - Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Exazerbationen; OCS: orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [10]					

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Bezogen auf den Endpunkt *Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation* zeigte sich auch nach Abzug der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) für diejenigen *Patienten mit ≥ 1 Exazerbation, definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung*, ein statistisch signifikanter Unterschied (OR [95%-KI]: 0,15 [0,05; 0,41]; $p < 0,001$) zugunsten des Benralizumab-Arms. Insgesamt erlitten 45,8% der Patienten des zVT-Arms und nur 14,8% der Patienten im Benralizumab-Arm mindestens eine Exazerbation. Demzufolge bestätigt das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse, das Ergebnis der Hauptanalyse. Für *Patienten mit ≥ 1 Exazerbation, definiert durch einen Besuch der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung*, wurde zwar aufgrund der geringen Ereigniszahl kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt, die Ergebnisse zeigen jedoch einen numerischen Vorteil zugunsten von Benralizumab. Im Benralizumab-Arm erlitten nur 1,6% der Patienten eine Exazerbation im Vergleich zu 12,5% der Patienten im zVT-Arm (Tabelle 4-43).

Jährliche Exazerbationsraten

ZONDA, SIROCCO und CALIMA

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Jährliche Exazerbationsraten

Studie	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate	Jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]; p-Wert ^a	Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert ^{a,b}
Jährliche Exazerbationsraten definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung					
ZONDA^c					
Benra 30 mg Q8W	73	21	0,55	0,52 [0,32; 0,83]; 0,006	0,29 [0,17; 0,51]; <0,001
zVT	75	73	1,80	1,76 [1,32; 2,35]; <0,001	

Studie	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate	Jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]; p-Wert ^a	Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert ^{a,b}
SIROCCO^c					
Benra 30 mg Q8W	60	31	0,56	0,59 [0,38; 0,91]; 0,018	0,28 [0,16; 0,50]; <0,001
zVT	55	122	2,56	2,10 [1,49; 2,97]; <0,001	
CALIMA^c					
Benra 30 mg Q8W	44	37	0,83	0,84 [0,53; 1,32]; 0,443	0,48 [0,27; 0,87]; 0,015
zVT	43	96	2,09	1,74 [1,19; 2,55]; 0,004	
Jährliche Exazerbationsraten definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung					
ZONDA^c					
Benra 30 mg Q8W	73	1	0,03	0,01 [0,00; 0,11]; <0,001	0,07 [0,01; 0,61]; 0,016
zVT	75	14	0,34	0,17 [0,06; 0,44]; <0,001	
SIROCCO^c					
Benra 30 mg Q8W	60	5	0,09	0,04 [0,01; 0,18]; <0,001	0,20 [0,04; 0,92]; 0,039
zVT	55	16	0,34	0,22 [0,09; 0,55]; 0,001	
CALIMA^c					
Benra 30 mg Q8W	44	7	0,16	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	43	9	0,20	n.b.; n.b.	

Studie	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate	Jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]; p-Wert ^a	Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert ^{a,b}
Jährliche Exazerbationsraten ausschließlich definiert durch Hospitalisierung					
ZONDA^c					
Benra 30 mg Q8W	73	1	0,03	0,00 [0,00; 0,02]; <0,001	0,08 [0,01; 0,96]; 0,047
zVT	75	9	0,22	0,02 [0,01; 0,05]; <0,001	
SIROCCO^c					
Benra 30 mg Q8W	60	3	0,05	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	55	12	0,25	n.b.; n.b.	
CALIMA^c					
Benra 30 mg Q8W	44	7	0,16	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	43	8	0,17	n.b.; n.b.	
Jährliche Exazerbationsraten ausschließlich definiert durch Besuch in der Notaufnahme					
ZONDA^c					
Benra 30 mg Q8W	73	0	0,00	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	75	5	0,12	n.b.; n.b.	
SIROCCO^c					
Benra 30 mg Q8W	60	2	0,04	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	55	5	0,10	n.b.; n.b.	
CALIMA^c					
Benra 30 mg Q8W	44	0	0,00	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	43	1	0,02	n.b.; n.b.	

Studie	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate	Jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]; p-Wert ^a	Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert ^{a,b}
Jährliche Exazerbationsraten ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung					
ZONDA^c					
Benra 30 mg Q8W	73	20	0,53	0,50 [0,30; 0,81]; 0,005	0,35 [0,19; 0,63]; <0,001
zVT	75	59	1,45	1,42 [1,04; 1,96]; 0,029	
SIROCCO^c					
Benra 30 mg Q8W	60	25	0,45	0,48 [0,30; 0,78]; 0,003	0,27 [0,14; 0,50]; <0,001
zVT	55	106	2,22	1,82 [1,25; 2,65]; 0,002	
CALIMA^c					
Benra 30 mg Q8W	44	30	0,67	0,67 [0,42; 1,09]; 0,106	0,42 [0,23; 0,78]; 0,006
zVT	43	86	1,88	1,61 [1,10; 2,37]; 0,015	
<p>a: Die Berechnungen der jährlichen Exazerbationsrate und des <i>Rate Ratio</i> inkl. KI und p-Wert beruhen auf einem negativ-binomialen Modell. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariate Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (jeweils wie für den Einzelendpunkt definiert) und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA OCS-Behandlung (Baseline) als Kovariate berücksichtigt.</p> <p>b: <i>Rate Ratio</i> = Benra 30 mg Q8W/zVT</p> <p>c: Der Bruttowert der Rohrate wurde als Quotient aus der Anzahl der Ereignisse insgesamt und der Gesamtsumme aller jeweils zu berücksichtigenden <i>Follow-Up</i>-Zeiten (in Jahren) berechnet. Die Gesamtsumme aller jeweils zu berücksichtigenden <i>Follow-Up</i>-Zeiten betrug in der Studie ZONDA 37,9 Jahre (Benra 30 mg, Q8W) bzw. 40,6 Jahre (zVT), in der Studie SIROCCO 55,1 Jahre (Benra 30mg Q8W) bzw. 47,7 Jahre (zVT) und in der Studie CALIMA 44,5 Jahre (Benra 30 mg Q8W) bzw. 45,8 Jahre (zVT)</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>- Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orale Kortikosteroide; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [10]</p>					

ZONDA

In der Studie ZONDA traten durch *OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung definierte Exazerbationen*, im Benralizumab-Arm mit 21 Ereignissen deutlich seltener auf als im zVT-Arm mit 73 Ereignissen. Dies resultierte in einer statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen Asthmaexazerbationsrate im Benralizumab-Arm im Vergleich zum zVT-Arm um 71% (*Rate Ratio* [95%-KI]: 0,29 [0,17; 0,51]; $p < 0,001$). *Exazerbationen, definiert durch einen Besuch der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung*, waren im Benralizumab-Arm mit einem Ereignis ebenfalls deutlich seltener aufgetreten als im zVT-Arm (14 Ereignisse). Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied der jährlichen Asthmaexazerbationsraten zwischen den Behandlungsgruppen (*Rate Ratio* [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,61]; $p = 0,016$) zugunsten der Intervention mit Benralizumab. Demnach konnte bei Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, die *Jährliche Exazerbationsrate* im Vergleich zur zVT um 93% reduziert werden. Bei Betrachtung der *Jährlichen Exazerbationsraten*, die ausschließlich *durch eine Hospitalisierung oder durch OCS-Stoßbehandlung* definiert sind, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. *Exazerbationen, definiert durch Hospitalisierung* wurden bei Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, einmal und bei Patienten, welche mit der zVT behandelt wurden, neunmal dokumentiert. Durch die Behandlung mit Benralizumab konnte folglich die *Jährliche Exazerbationsrate* dieser Operationalisierung im Vergleich zur Behandlung mit der zVT um 92% (*Rate Ratio* [95%-KI]: 0,08 [0,01; 0,96]; $p = 0,047$) reduziert werden. *Exazerbationen, definiert durch OCS-Stoßbehandlung* wurden im Benralizumab-Arm 20-mal und im zVT-Arm 59-mal dokumentiert. Das bedeutete eine Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate durch die Intervention um 65% (*Rate Ratio* [95%-KI]: 0,35 [0,19; 0,63]; $p < 0,001$; Tabelle 4-44). Insgesamt belegen die Ergebnisse eine klinisch bedeutsame Reduktion der jährlichen Exazerbationsraten durch die Behandlung mit Benralizumab.

SIROCCO

In der Studie SIROCCO wurden im Benralizumab-Arm 31 Exazerbationen, *definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung*, im Vergleich zu 122 Ereignissen im zVT-Arm, beobachtet. Das entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate um 72% (*Rate Ratio* [95%-KI]: 0,28 [0,16; 0,50]; $p < 0,001$). Auch *Exazerbationen*, die durch einen *Besuch der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung definiert* waren, traten im Benralizumab-Arm seltener auf als im zVT-Arm (fünf Ereignisse vs. 16 Ereignisse; *Rate Ratio* [95%-KI]: 0,20 [0,04; 0,92]; $p = 0,039$). Durch eine Behandlung mit Benralizumab konnte die jährliche Exazerbationsrate dieser Operationalisierung um 80% reduziert werden. Bei Betrachtung der *Jährlichen Exazerbationsrate*, die ausschließlich *durch OCS-Stoßbehandlung definiert* ist, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Benralizumab-Arm wurden 25 Ereignisse und im zVT-Arm 106 Ereignisse dokumentiert. Durch eine Behandlung mit Benralizumab wurde eine Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate dieser Operationalisierung um 73% erzielt (*Rate Ratio* [95%-KI]: 0,27 [0,14; 0,50]; $p < 0,001$). Weitere statistisch signifikante Unterschiede konnten nicht beobachtet werden (Tabelle 4-44). Insgesamt belegen die Ergebnisse eine klinisch bedeutsame Reduktion der jährlichen Exazerbationsraten durch die Behandlung mit Benralizumab.

CALIMA

In der Studie CALIMA traten durch *OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung definierte Exazerbationen*, im Benralizumab-Arm mit 37 Ereignissen deutlich seltener auf als im zVT-Arm mit 96 Ereignissen. Daraus resultierte eine statistisch signifikante Reduktion der jährlichen Asthmaexazerbationsrate im Benralizumab-Arm im Vergleich zum zVT-Arm um 52% (*Rate Ratio* [95%-KI]: 0,48 [0,27; 0,87]; $p = 0,015$). Bei Betrachtung der *Jährlichen Exazerbationsrate*, die ausschließlich *durch OCS-Stoßbehandlung definiert* ist, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Benralizumab-Arm wurden dabei 30 Ereignisse und im zVT-Arm 86 Ereignisse dokumentiert. Hier belief sich die Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate durch eine Behandlung mit Benralizumab auf 58% (*Rate Ratio* [95%-KI]: 0,42 [0,23; 0,78]; $p = 0,006$; Tabelle 4-44). Insgesamt belegen die Ergebnisse eine klinisch bedeutsame Reduktion der jährlichen Exazerbationsraten durch die Behandlung mit Benralizumab.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-45: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Exazerbationen, Jährliche Exazerbationsraten

Studie	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate	Jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]; p-Wert ^a	Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert ^{a,b}
Jährliche Exazerbationsraten definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Benra 30 mg Q8W	61	11	0,35	0,30 [0,16; 0,58]; <0,001	0,21 [0,10; 0,43]; <0,001
zVT	48	42	1,62	1,47 [1,00; 2,16]; 0,052	
Jährliche Exazerbationsraten definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^{c,d}					
Benra 30 mg Q8W	61	1	0,03	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	48	9	0,35	n.b.; n.b.	
Jährliche Exazerbationsraten ausschließlich definiert durch Hospitalisierung					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^{c,d}					
Benra 30 mg Q8W	61	1	0,03	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	48	6	0,23	n.b.; n.b.	
Jährliche Exazerbationsraten ausschließlich definiert durch Aufenthalt in der Notaufnahme					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^{c,d}					
Benra 30 mg Q8W	61	0	0,00	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	48	3	0,12	n.b.; n.b.	
Jährliche Exazerbationsraten ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^{c,d}					
Benra 30 mg Q8W	61	10	0,32	0,10 [0,05; 0,20]; <0,001	0,24 [0,10; 0,56]; <0,001
zVT	48	33	1,27	0,41 [0,26; 0,67]; <0,001	

Studie	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate	Jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]; p-Wert ^a	Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert ^{a,b}
<p>a: Die Berechnungen der jährlichen Exazerbationsrate und des <i>Rate Ratio</i> inkl. KI und p-Wert beruhen auf einem negativ-binomialen Modell einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (jeweils wie für den Einzelendpunkt definiert).</p> <p>b: <i>Rate Ratio</i> = Benra 30 mg Q8W/zVT.</p> <p>c: Der Bruttowert der Rohrate wurde als Quotient aus der Anzahl der Ereignisse insgesamt und der Gesamtsumme aller jeweils zu berücksichtigenden <i>Follow-Up</i>-Zeiten (in Jahren) berechnet. Die Gesamtsumme aller jeweils zu berücksichtigenden <i>Follow-Up</i>-Zeiten betrug in der Studie ZONDA 31,4 Jahre (Benra 30 mg, Q8W) bzw. 26,0 Jahre (zVT).</p> <p>d: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>- Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [10]</p>					

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen für die *Jährlichen Exazerbationsraten*, welche *durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung definiert* sind, dass die Gesamtanzahl an Exazerbationen im Benralizumab-Arm mit elf Ereignissen deutlich niedriger ist als im zVT-Arm mit 42 Ereignissen. Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der jährlichen Asthmaexazerbationsraten. Durch die Behandlung mit Benralizumab konnte im Vergleich zur zVT eine Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate um 79% (*Rate Ratio* [95%-KI]: 0,21 [0,10; 0,43]; $p < 0,001$) erzielt werden. Auch bei Betrachtung der *Jährlichen Exazerbationsrate definiert durch OCS-Stoßbehandlung* wurden im Benralizumab-Arm mit zehn Ereignissen weit weniger Ereignisse als im zVT-Arm mit 33 Ereignissen beobachtet. Die jährliche Exazerbationsrate konnte in diesem Fall durch die Intervention um 76% reduziert werden (*Rate Ratio* [95%-KI]: 0,24 [0,10; 0,56]; $p < 0,001$; Tabelle 4-45). Weitere statistisch signifikante Unterschiede konnten aufgrund der niedrigen Ereignisraten nicht beobachtet werden. Folglich unterstützen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse im Falle des Endpunkts *Jährliche Exazerbationsraten* die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Zeit bis zur ersten Exazerbation**ZONDA, SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Exazerbationen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zur ersten Exazerbation

Studie	N	n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Exazerbation [95%-KI] (Tage)	HR [95%-KI]; p-Wert ^a
Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung				
ZONDA				
Benra 30 mg Q8W	73	17 (23,3)	n.b.	0,32 [0,18; 0,59]; <0,001
zVT	75	39 (52,0)	155,0 [111,0; n.b.]	
SIROCCO				
Benra 30 mg Q8W	60	19 (31,7)	n.b.	0,36 [0,20; 0,64]; <0,001
zVT	55	35 (63,6)	145,0 [76,0; 274,0]	
CALIMA				
Benra 30 mg Q8W	44	16 (36,4)	n.b. [264,0; n.b.]	0,40 [0,22; 0,74]; 0,004
zVT	43	33 (76,7)	217,0 [91,0; 311,0]	
Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung				
ZONDA				
Benra 30 mg Q8W	73	1 (1,4)	n.b.	0,11 [0,01; 0,88]; 0,038
zVT	75	9 (12,0)	n.b.	
SIROCCO				
Benra 30 mg Q8W	60	5 (8,3)	n.b.	0,56 [0,16; 1,90]; 0,349
zVT	55	7 (12,7)	n.b.	
CALIMA				
Benra 30 mg Q8W	44	4 (9,1)	n.b.	3,74 [0,73; 19,19]; 0,114
zVT	43	5 (11,6)	n.b.	

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

Studie	N	n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Exazerbation [95%-KI] (Tage)	HR [95%-KI]; p-Wert ^a
Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch Hospitalisierung				
ZONDA				
Benra 30 mg Q8W	73	1 (1,4)	n.b.	0,15 [0,02; 1,32]; 0,088
zVT	75	6 (8,0)	n.b.	
SIROCCO				
Benra 30 mg Q8W	60	3 (5,0)	n.b.	0,19 [0,04; 1,02]; 0,053
zVT	55	6 (10,9)	n.b.	
CALIMA				
Benra 30 mg Q8W	44	4 (9,1)	n.b.	6,35 [0,97; 41,48]; 0,053
zVT	43	4 (9,3)	n.b.	
Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme				
ZONDA				
Benra 30 mg Q8W	73	0 (0,0)	n.b.	n.b.; n.b.
zVT	75	4 (5,3)	n.b.	
SIROCCO				
Benra 30 mg Q8W	60	2 (3,3)	n.b.	0,49 [0,08; 3,26]; 0,465
zVT	55	3 (5,5)	n.b.	
CALIMA				
Benra 30 mg Q8W	44	0 (0,0)	n.b.	n.b.; n.b.
zVT	43	1 (2,3)	n.b.	
Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung				
ZONDA				
Benra 30 mg Q8W	73	16 (21,9)	n.b.	0,36 [0,20; 0,67]; 0,001
zVT	75	35 (46,7)	n.b. [115,0; n.b.]	
SIROCCO				
Benra 30 mg Q8W	60	15 (25,0)	n.b.	0,30 [0,16; 0,57]; <0,001
zVT	55	33 (60,0)	169,0 [76,0; n.b.]	

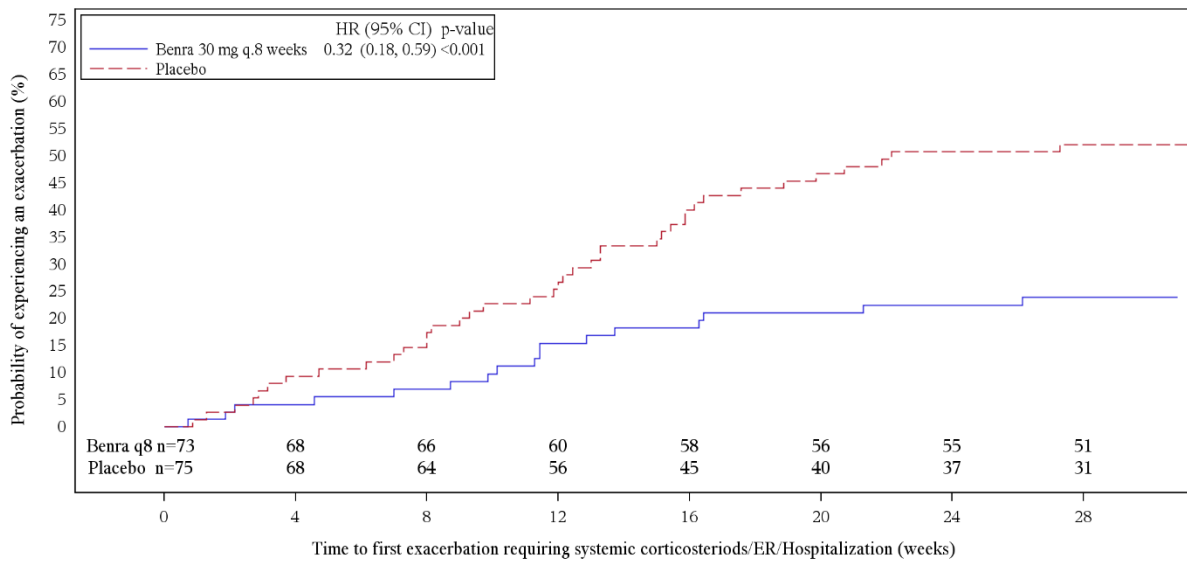
Studie	N	n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Exazerbation [95%-KI] (Tage)	HR [95%-KI]; p-Wert ^a
CALIMA				
Benra 30 mg Q8W	44	15 (34,1)	n.b. [322,0; n.b.]	0,36 [0,19; 0,69]; 0,002
zVT	43	32 (74,4)	224,0 [127,0; 324,0]	
<p>a: Die Berechnung von HR inkl. KI und p-Wert beruht auf einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariate Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (jeweils wie für den Einzelendpunkt definiert) und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA OCS-Behandlung (Baseline) als Kovariate, berücksichtigt. Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Benralizumab an.</p> <p>Benra: Benralizumab; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; OCS: orales Kortikosteroid; n.b.: nicht berechenbar; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [10]</p>				

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation konnte zumeist nicht bestimmt werden, da weniger als 50% der Patienten der jeweiligen Behandlungsgruppe eine Exazerbation der entsprechenden Definition erlitten haben. Basierend auf einem *Cox-Proportional-Hazard*-Modell und der Kaplan-Meier-Methode wurde die Risikoreduktion für das Erleiden einer Exazerbation im jeweiligen Behandlungszeitraum ermittelt.

ZONDA

Bei Betrachtung des Risikos für das Erleiden einer Exazerbation zeigte sich, dass Patienten im Interventionsarm während der Behandlung mit Benralizumab ein um 68% geringeres Risiko aufwiesen eine Exazerbation zu erleiden, als Patienten des zVT-Arms (HR [95%-KI]: 0,32 [0,18; 0,59]; p<0,001). Noch stärker wurde das Risiko für *Exazerbationen, definiert durch einen Besuch der Notaufnahme oder eine Hospitalisierung*, gesenkt. Dieses Risiko konnte durch Benralizumab im Vergleich zur zVT um 89% gesenkt werden (HR [95%-KI]: 0,11 [0,01; 0,88]; p=0,038). Die Risikoreduktion für *Exazerbationen, ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung*, war vergleichbar mit dem Ergebnis der Analyse aller Exazerbationen. Benralizumab senkte dieses Risiko um 64% (HR [95%-KI]: 0,36 [0,20; 0,67]; p=0,001; Tabelle 4-46).

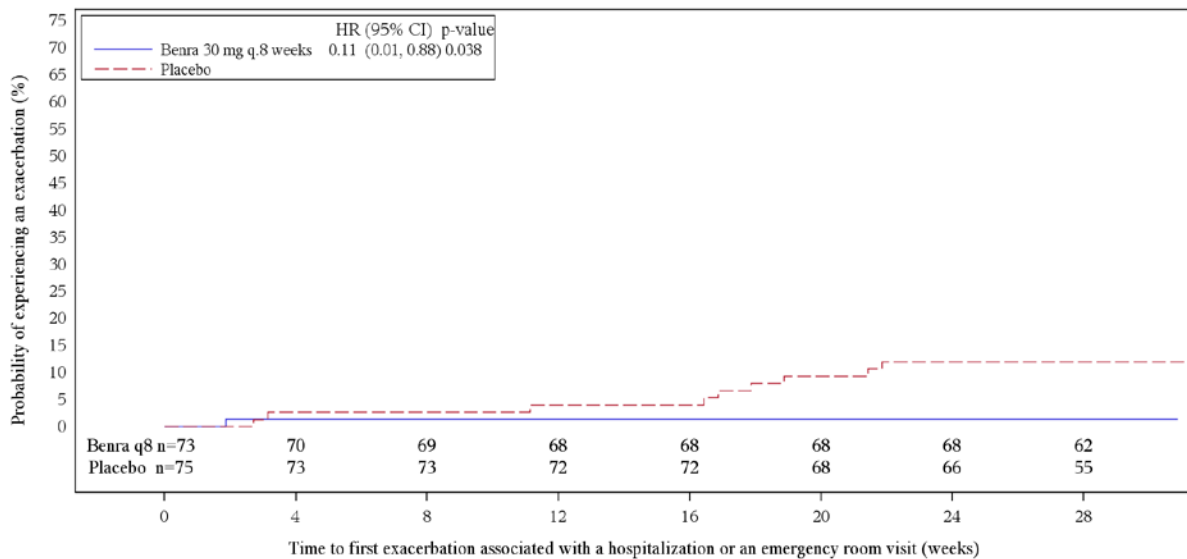
In den dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-4 und Abbildung 4-8) wird bereits vier Wochen nach Behandlungsbeginn ein deutlicher Vorteil für die Behandlung mit Benralizumab ersichtlich. Dies spiegelt sich in einer frühen zeitlichen Trennung der Behandlungsgruppen wider. Des Weiteren lässt sich ein klarer Vorteil der Behandlung mit Benralizumab in Bezug auf das Risiko eine erste Asthmaexazerbation im Studienverlauf zu erleiden, konstant über den Behandlungszeitraum erkennen.



Quelle: [10]

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung, Studie ZONDA

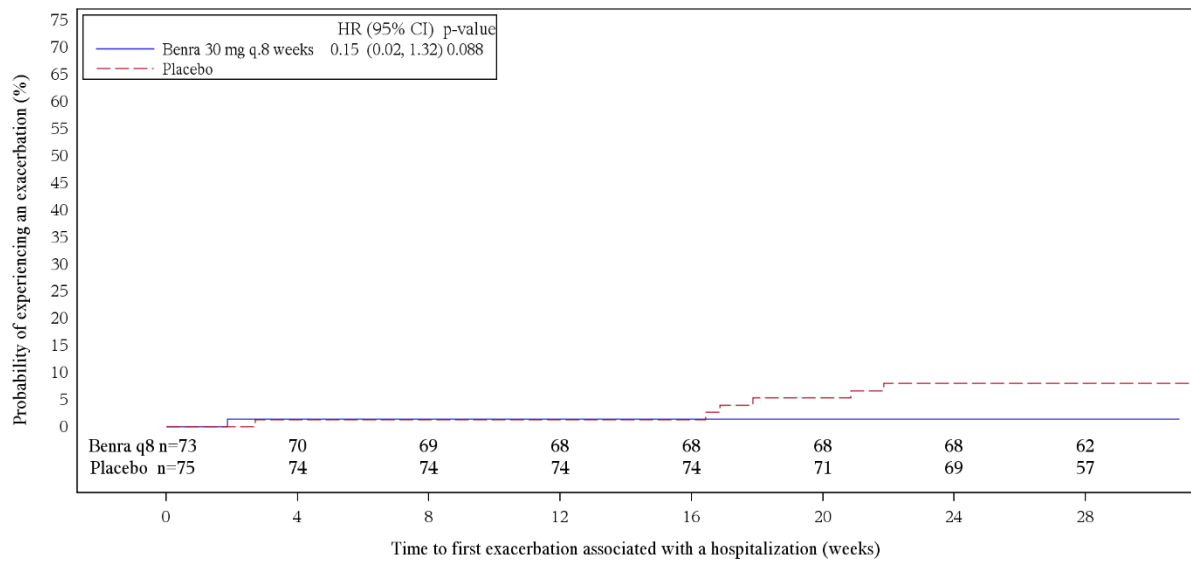
Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen



Quelle: [10]

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung, Studie ZONDA

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen



Quelle: [10]

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch Hospitalisierung, Studie ZONDA

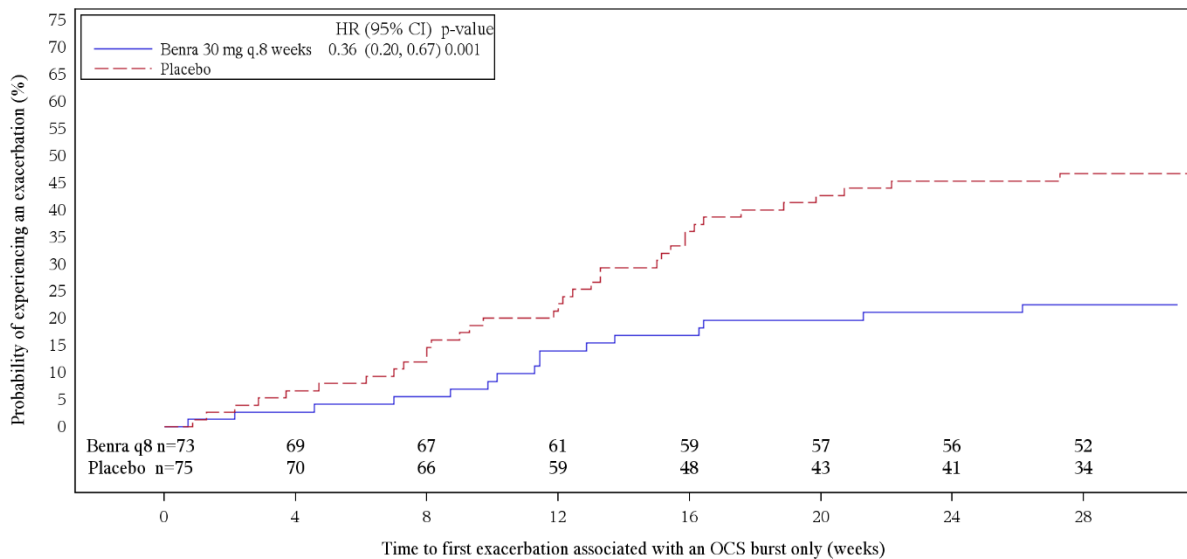
Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: *Hazard Ratio*; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen



Quelle: [10]

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme, Studie ZONDA

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: *Hazard Ratio*; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen



Quelle: [10]

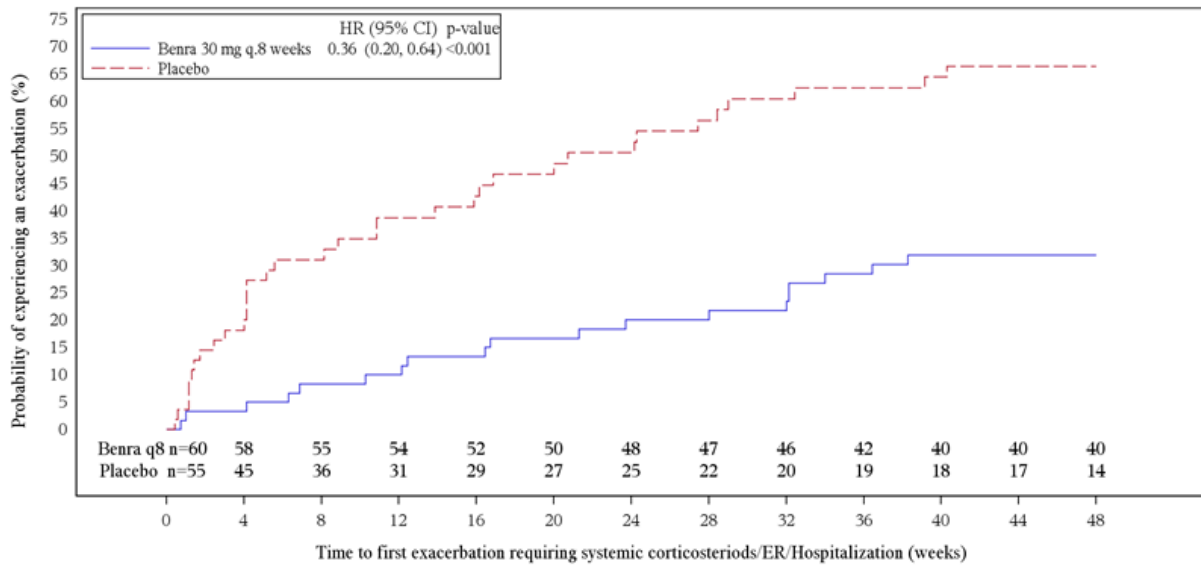
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Studie ZONDA

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: *Hazard Ratio*; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen

SIROCCO

In der Studie SIROCCO konnte durch die Behandlung mit Benralizumab das Risiko eine *Exazerbation, definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung*, während des Behandlungszeitraumes zu erleiden um 64% reduziert werden (HR [95%-KI]: 0,36 [0,20; 0,64]; $p < 0,001$). Die Risikoreduktion für das Erleiden einer *Exazerbation, ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung*, durch Benralizumab war vergleichbar mit dem Ergebnis der Analyse aller Exazerbationen und lag bei 70% (HR [95%-KI]: 0,30 [0,16; 0,57]; $p < 0,001$; Tabelle 4-46).

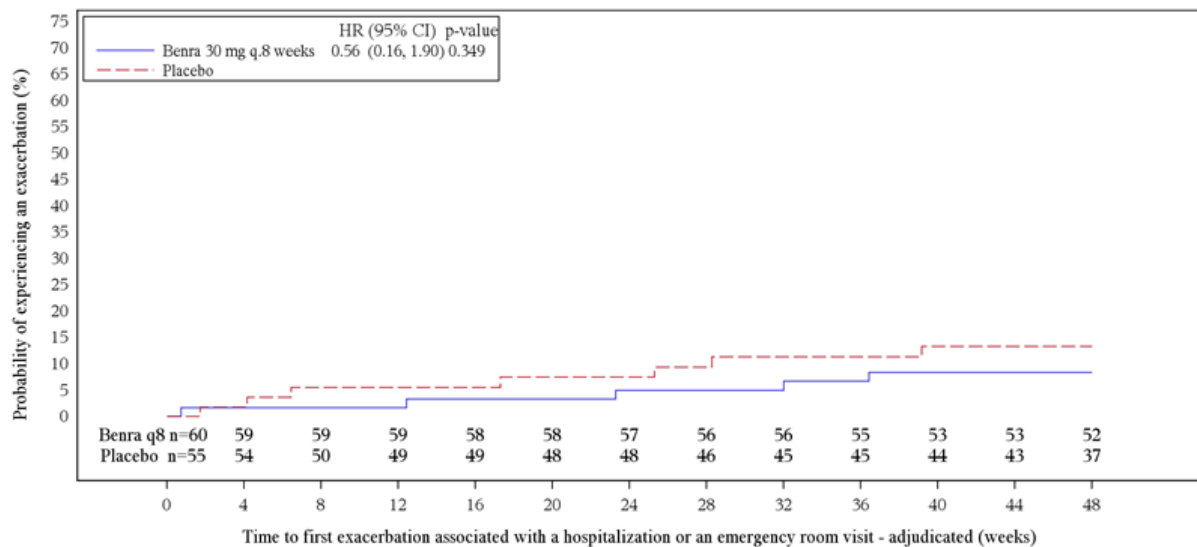
Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-9 und Abbildung 4-13) illustrieren ergänzend den deutlichen Vorteil der Behandlung mit Benralizumab. Dieser spiegelt sich in der frühen Trennung der Kurven der jeweiligen Behandlungsgruppe und deren im Studienverlauf zunehmenden Trennung wider. Demnach unterstützen die Kaplan-Meier-Kurven die bereits gezeigten Analysen und demonstrieren einen klaren Vorteil der Behandlung mit Benralizumab in Bezug auf das Risiko im Studienverlauf eine erste klinisch relevante Asthmaexazerbation zu erleiden.



Quelle: [10]

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung, Studie SIROCCO

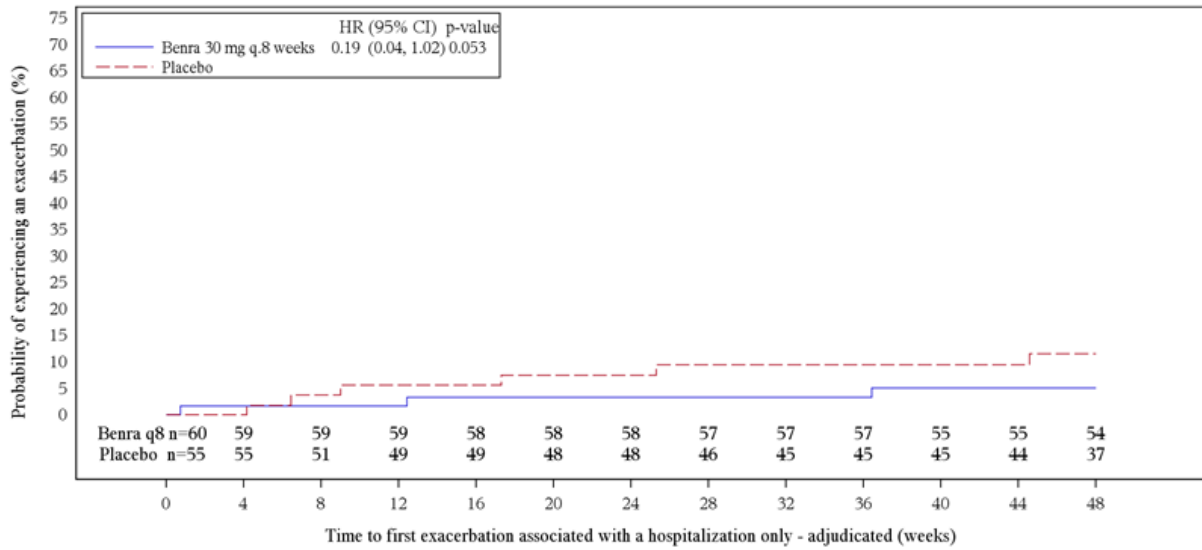
Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: *Hazard Ratio*; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen



Quelle: [10]

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung, Studie SIROCCO

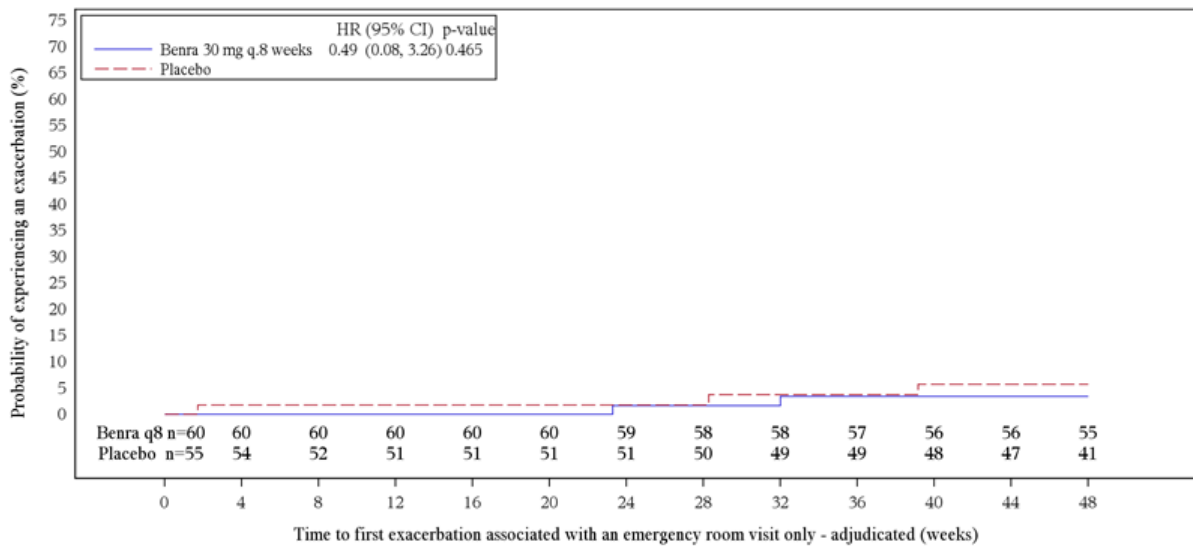
Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: *Hazard Ratio*; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen



Quelle: [10]

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch Hospitalisierung, Studie SIROCCO

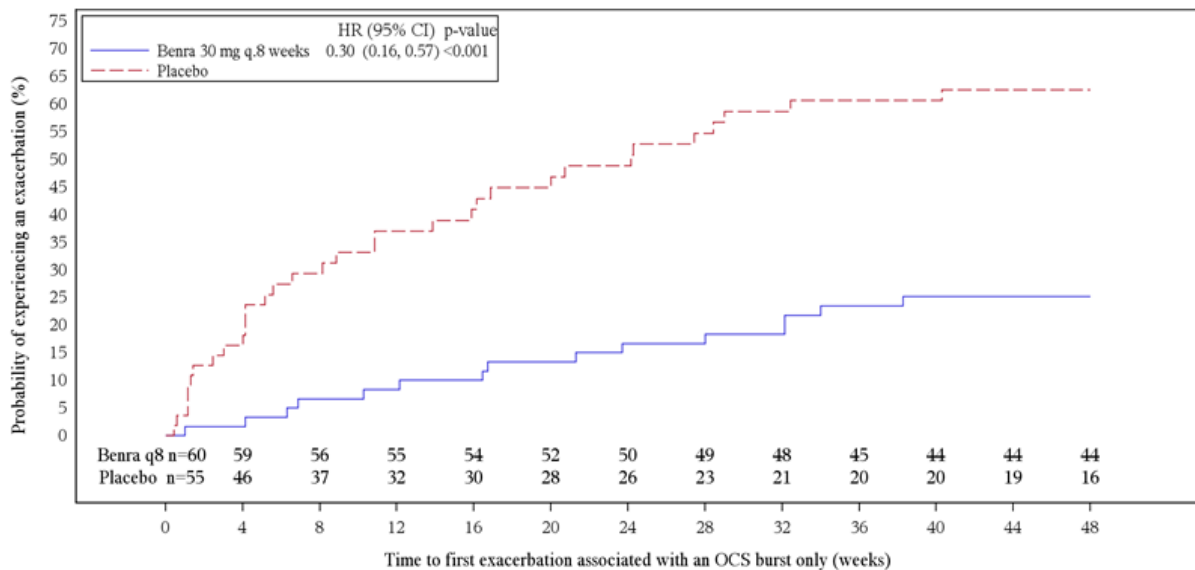
Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen



Quelle: [10]

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme, Studie SIROCCO

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen



Quelle: [10]

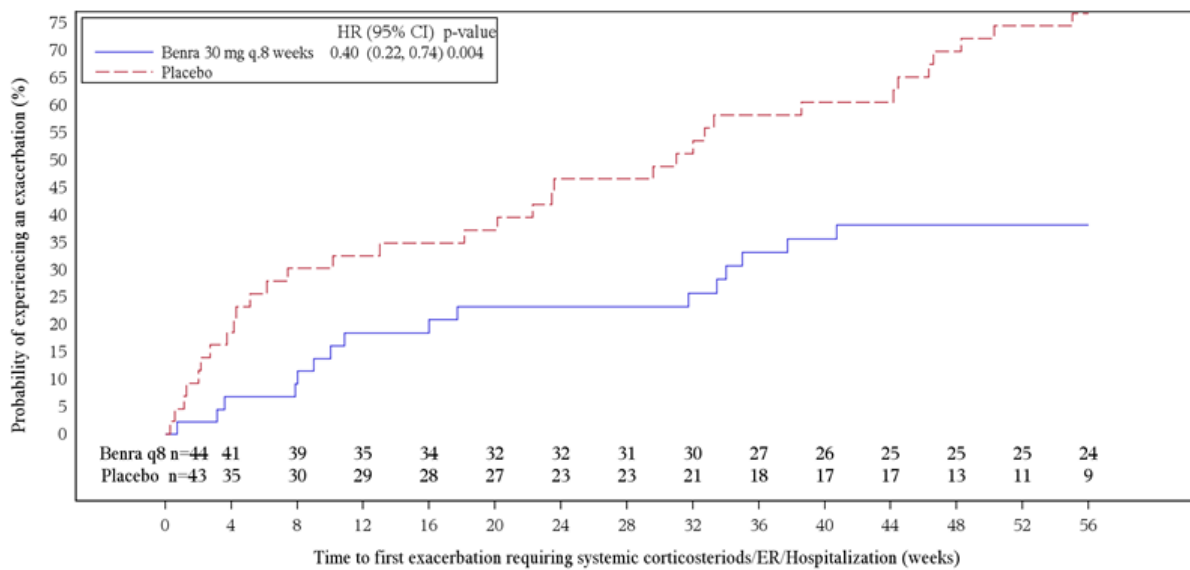
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Studie SIROCCO

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: *Hazard Ratio*; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen

CALIMA

In der Studie CALIMA wurde durch die Behandlung mit Benralizumab innerhalb des Behandlungszeitraumes eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos zum Erleiden einer *Exazerbation, definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung*, um 60% erzielt (HR [95%-KI]: 0,40 [0,22; 0,74]; $p=0,004$). Die Risikoreduktion für das Erleiden einer *Exazerbation, ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung*, war vergleichbar mit dem Ergebnis der Analyse aller Exazerbationen und lag bei 64% (HR [95%-KI]: 0,36 [0,19; 0,69]; $p=0,002$; Tabelle 4-46).

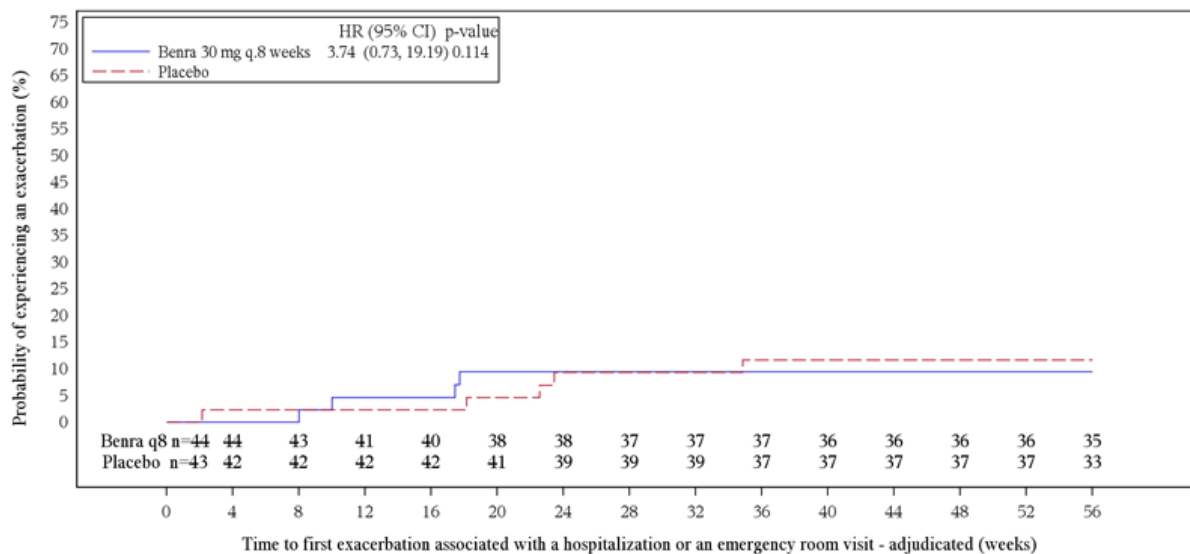
Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-14 und Abbildung 4-18) illustrieren ergänzend den deutlichen Vorteil der Behandlung mit Benralizumab. Dieser spiegelt sich in der frühen Trennung der Kurven der jeweiligen Behandlungsgruppe und deren im Studienverlauf zunehmenden Trennung wider. Demnach unterstützen die Kaplan-Meier-Kurven die bereits gezeigten Analysen und demonstrieren einen klaren Vorteil der Behandlung mit Benralizumab in Bezug auf das Risiko im Studienverlauf eine erste Asthmaexazerbation zu erleiden.



Quelle: [10]

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung, Studie CALIMA

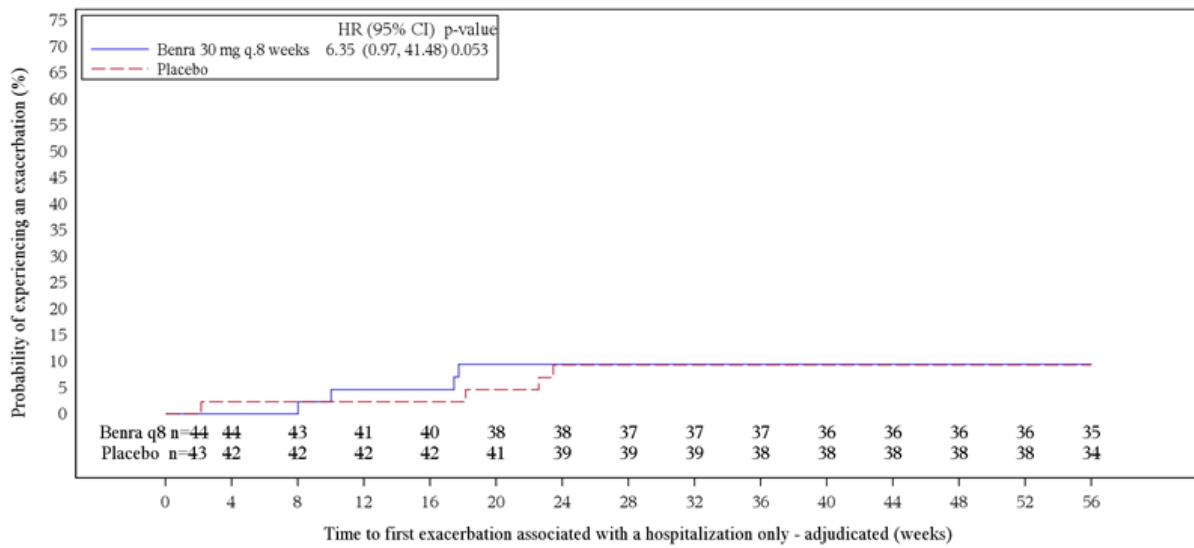
Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: *Hazard Ratio*; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen



Quelle: [10]

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung, Studie CALIMA

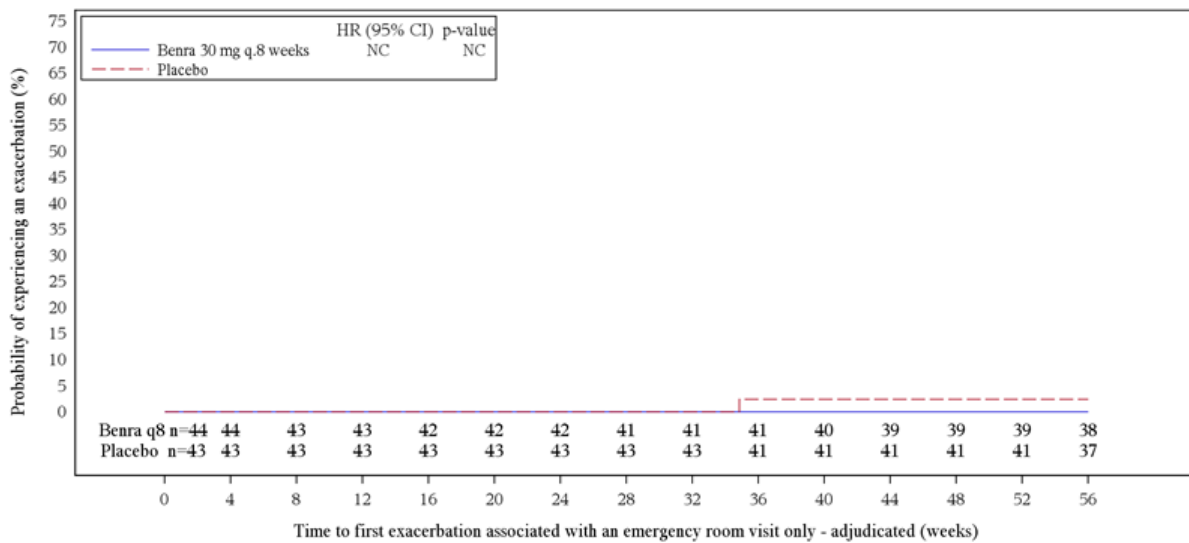
Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: *Hazard Ratio*; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen



Quelle: [10]

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation definiert durch Hospitalisierung, Studie CALIMA

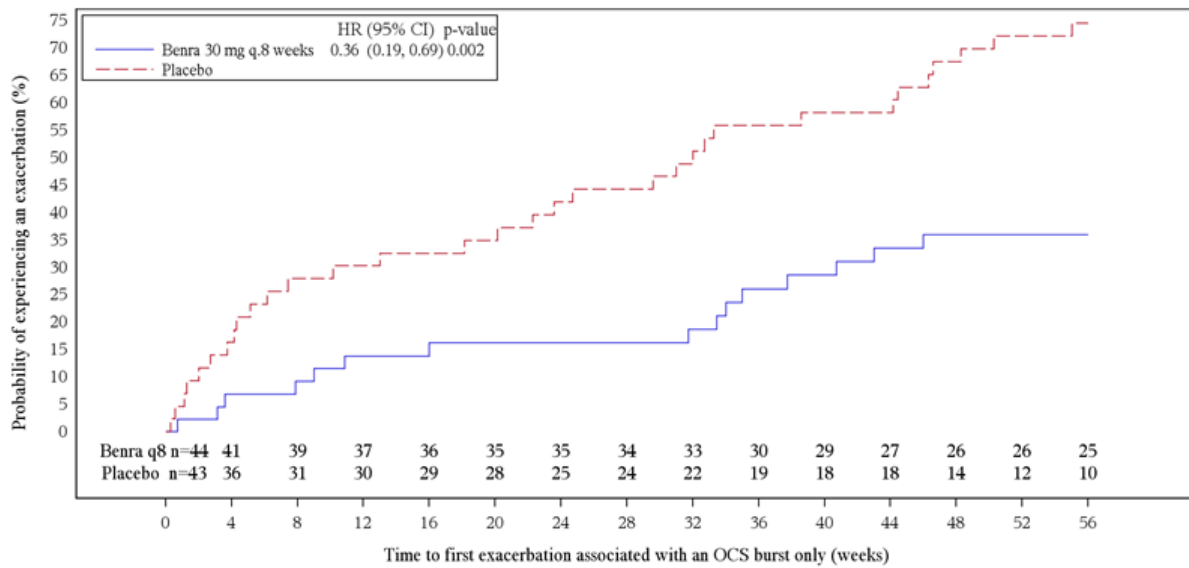
Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen



Quelle: [10]

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme, Studie CALIMA

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen



Quelle: [10]

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Studie CALIMA

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-47: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Exazerbationen, Zeit bis zur ersten Exazerbation

Studie	N	n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Exazerbation [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^a
Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung				
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b				
Benra 30 mg Q8W	61	9 (14,8)	n.b.	0,21 [0,09; 0,47]; <0,001
zVT	48	22 (45,8)	n.b. [115,0; n.b.]	
Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung				
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b				
Benra 30 mg Q8W	61	1 (1,6)	n.b.	0,18 [0,02; 1,60]; 0,125
zVT	48	6 (12,5)	n.b.	

Studie	N	n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Exazerbation [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^a
Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch Hospitalisierung				
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b				
Benra 30 mg Q8W	61	1 (1,6)	n.b.	0,23 [0,02; 2,18]; 0,201
zVT	48	4 (8,3)	n.b.	
Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme				
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b				
Benra 30 mg Q8W	61	0 (0,0)	n.b.	n.b.; n.b.
zVT	48	3 (6,3)	n.b.	
Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung				
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b				
Benra 30 mg Q8W	61	8 (13,1)	n.b.	0,24 [0,10; 0,57]; 0,001
zVT	48	18 (37,5)	n.b. [155,0; n.b.]	
<p>a: Die Berechnung von HR inkl. KI und p-Wert beruht auf einem <i>Cox-Proportional-Hazard-Modell</i> einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (jeweils wie für den Einzelendpunkt definiert). Ein HR <1 zeigt einen Vorteil für Benralizumab an.</p> <p>b: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>Benra: Benralizumab; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; OCS: orales Kortikosteroid; n.b.: nicht berechenbar; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [10]</p>				

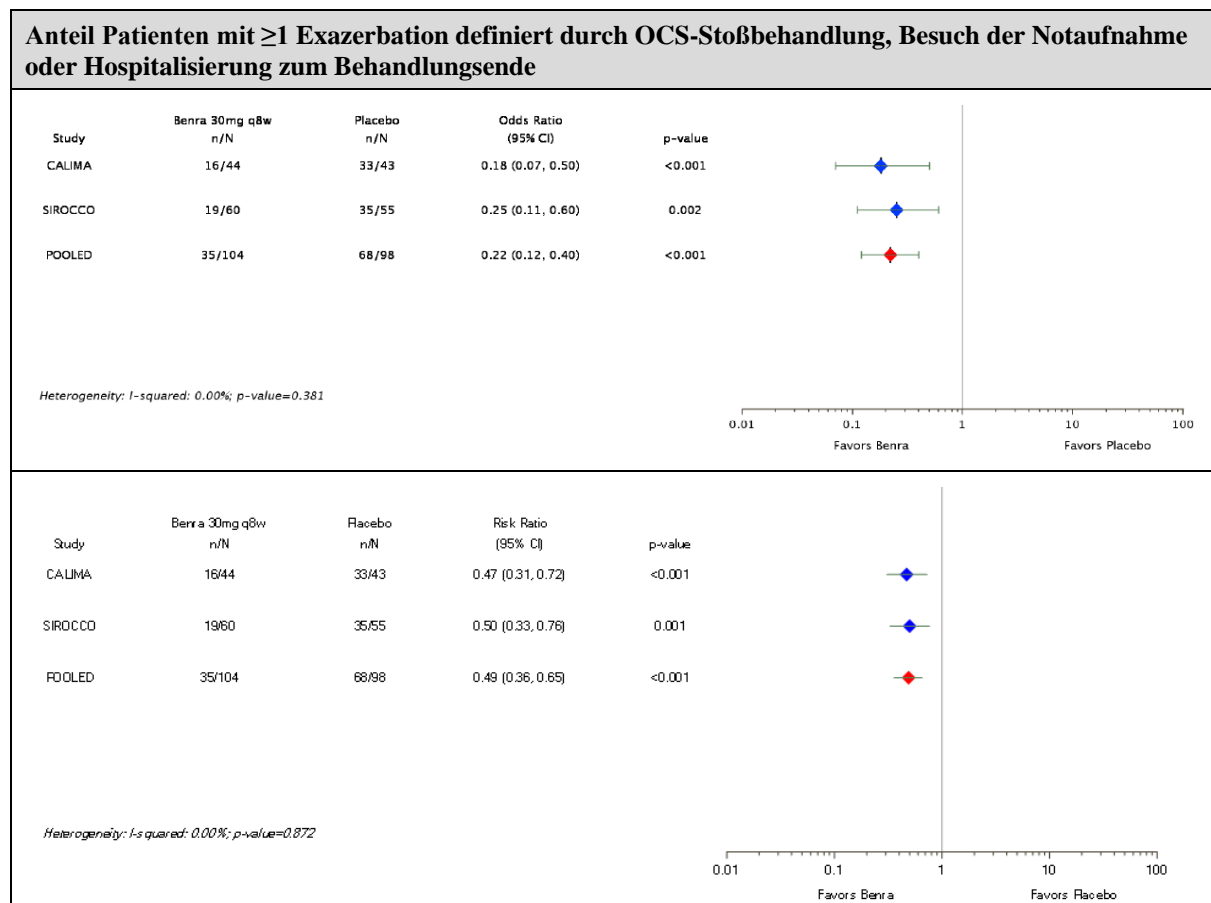
Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

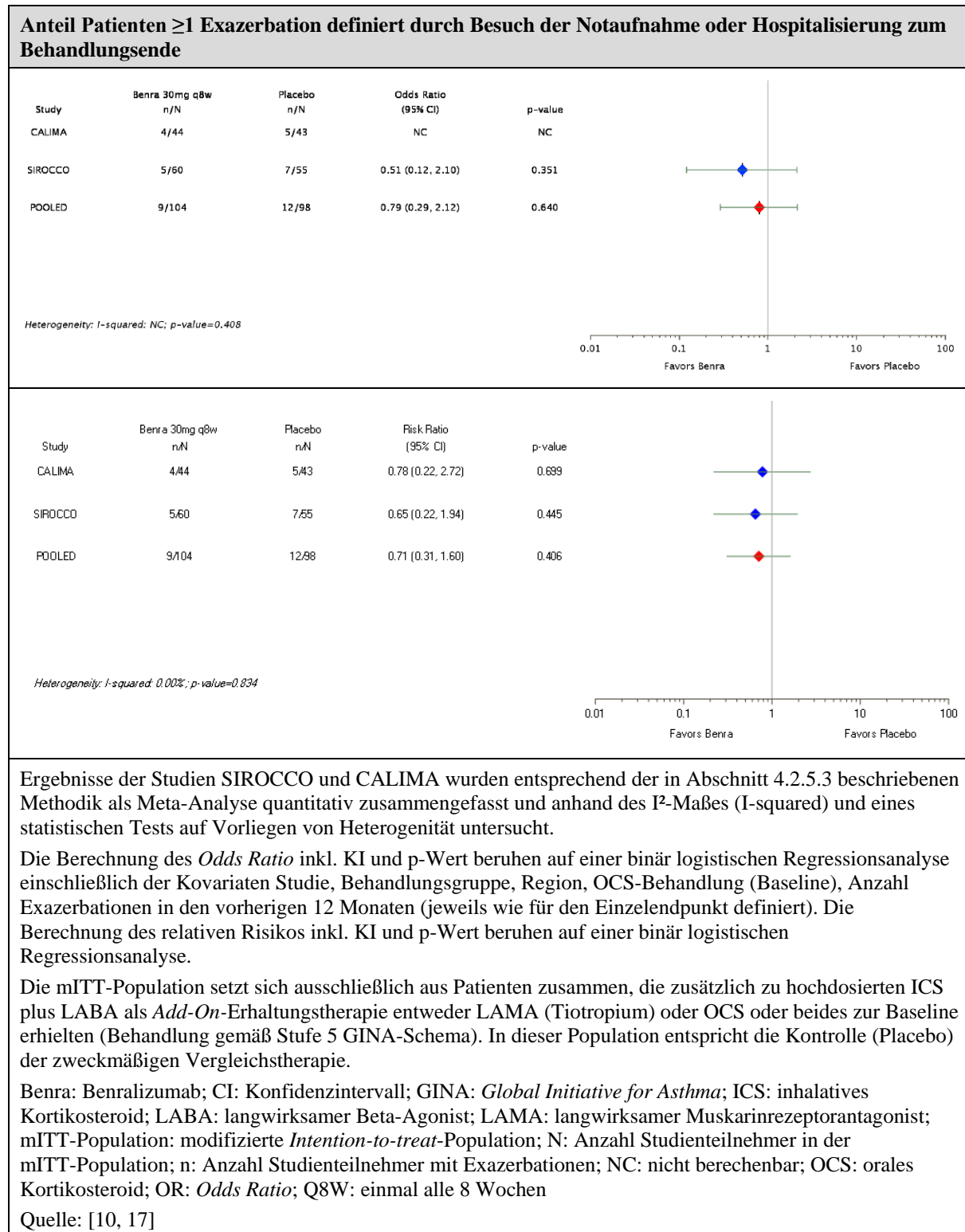
Bei Betrachtung des Risikos für das Erleiden einer *Exazerbation, definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung*, zeigte sich auch nach Ausschluss der Patienten mit Protokollabweichungen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), dass Patienten im Interventionsarm während der Behandlung mit Benralizumab ein um 79% geringeres Risiko aufwiesen eine Exazerbation zu erleiden, als Patienten des zVT-Arms (HR [95%-KI]: 0,21 [0,09; 0,47]; p<0,001). Vergleichbar wurde auch das Risiko für *Exazerbationen, ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung*, gesenkt. Hierbei senkte Benralizumab das Risiko im Vergleich zum zVT-Arm um 76% (HR [95%-KI]: 0,24 [0,10; 0,57]; p=0,001; Tabelle 4-47). Folglich unterstützen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse in Bezug auf das Risiko zum Erleiden einer Exazerbation im betrachteten Studienzeitraum.

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

Anteil von Patienten mit Exazerbationen

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Exazerbationen aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation





In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *Exazerbationen* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

Ein vermehrtes Auftreten von Exazerbationen spricht für eine Verschlechterung des Asthmas. Die im Rahmen der vorliegenden Studien erhobenen Exazerbationen waren als akute Verschlechterungen der Asthmasymptome definiert, welche mittels OCS-Stoßbehandlung, einem Besuch in der Notaufnahme oder einer Hospitalisierung behandelt wurden.

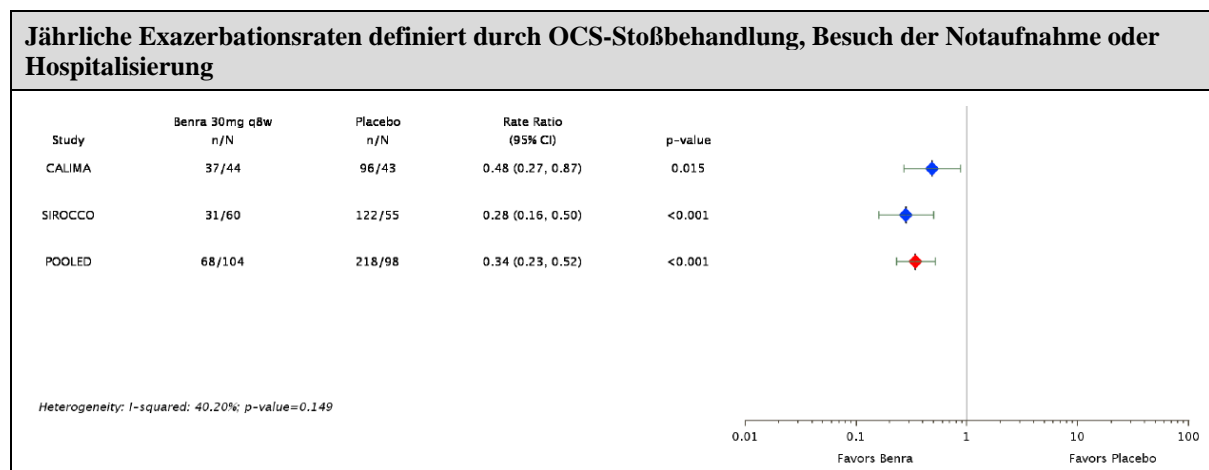
Bzgl. des Anteils von Patienten mit ≥ 1 Exazerbation findet sich kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=0,00$; p-Wert=0,381), was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54].

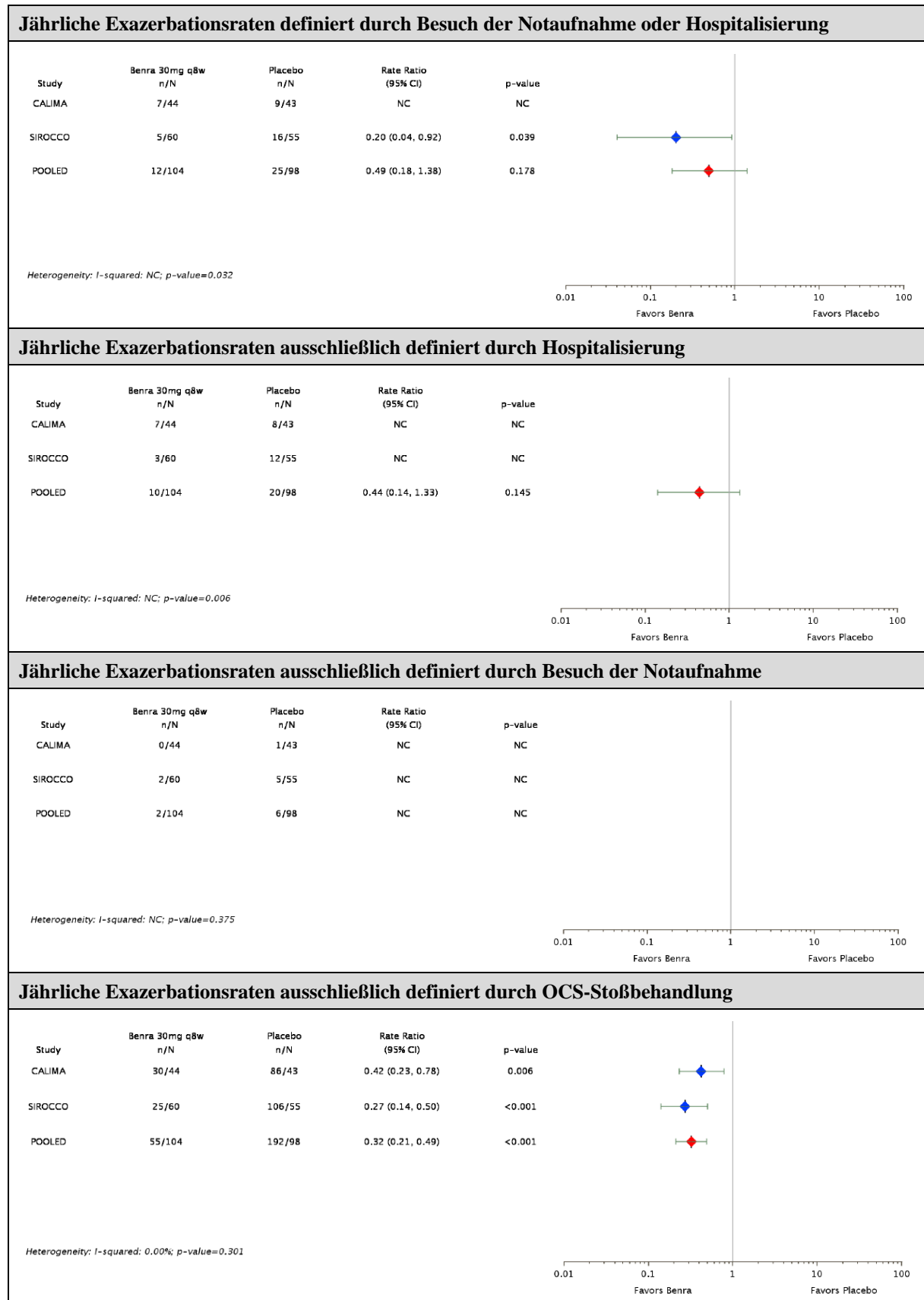
Hierbei zeigte sich, dass bei einer Behandlung mit Benralizumab deutlich weniger Patienten (35 von 104 Patienten) mindestens eine Exazerbation (*definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung*) erlitten, als Patienten des zVT-Arms (68 von 98 Patienten) (OR [95%-KI]: 0,22 [0,12; 0,40]; $p<0,001$; Tabelle 4-48).

Zusammenfassend betrachtet zeigt die Auswertung für den Endpunkt *Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation*, dass die Therapie mit Benralizumab gegenüber der zVT sowohl in den Einzelstudien SIROCCO und CALIMA, als auch in der IPD Meta-Analyse eine erheblich bessere Wirksamkeit hinsichtlich des Vermeidens von klinisch bedeutsamen Exazerbationen zeigt.

Jährliche Exazerbationsraten

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Exazerbationen aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Jährliche Exazerbationsraten





Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst und anhand des I^2 -Maßes (I-squared) und eines statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität untersucht. Die Berechnungen der jährlichen Exazerbationsrate und des *Rate Ratio* inkl. KI und p-Wert beruhen auf einem negativ-binomialen Modell einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, OCS-Behandlung (Baseline), Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (jeweils wie für den Einzelendpunkt definiert).

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl der Ereignisse insgesamt; NC: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [10, 17]

In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *Exazerbationen* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

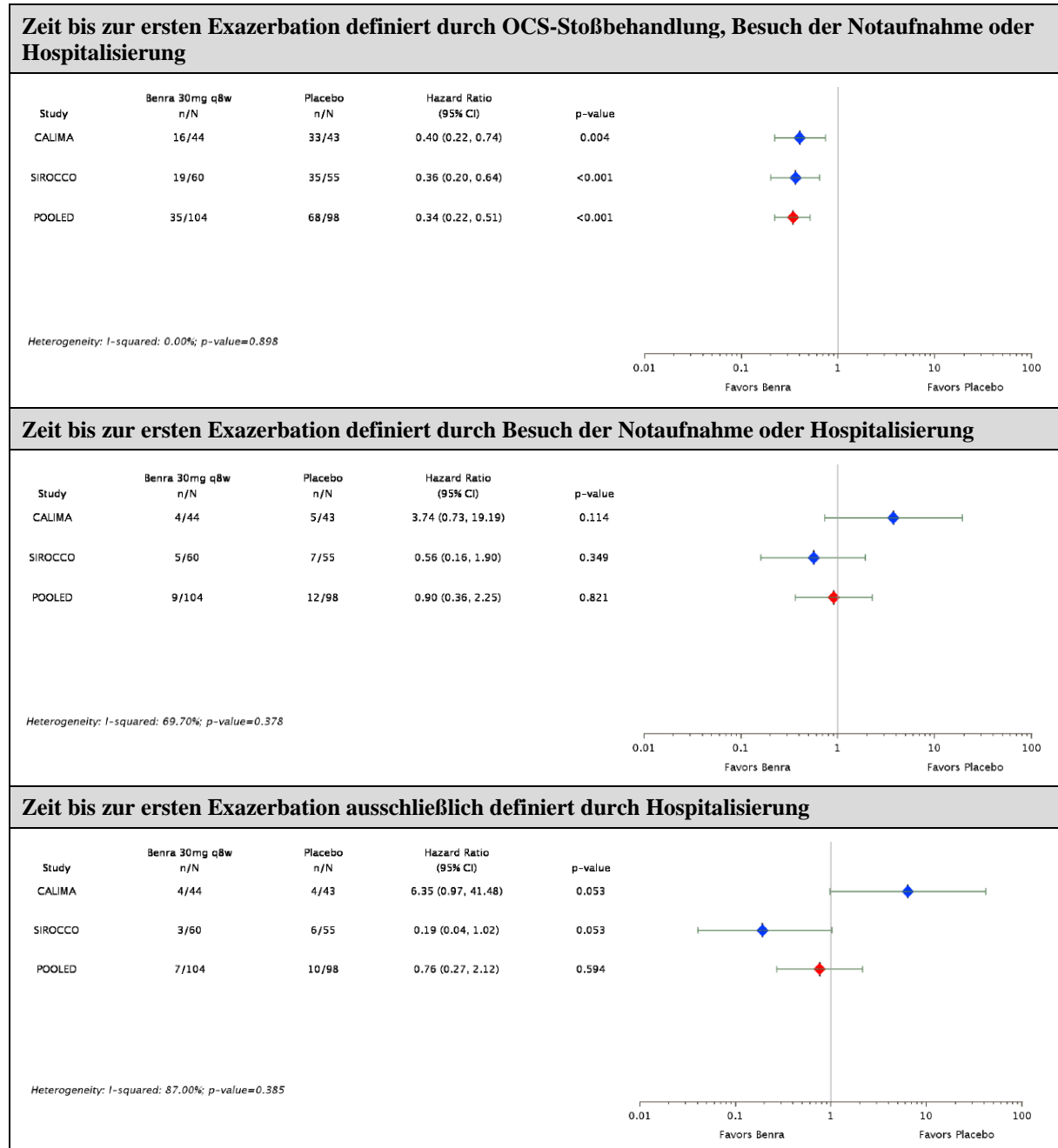
Bezüglich der *Jährlichen Exazerbationsraten definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* ($I^2=40,20\%$; p-Wert=0,149) sowie der *Jährlichen Exazerbationsraten definiert durch OCS-Stoßbehandlung* ($I^2=0,00\%$; p-Wert=0,301) findet sich kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54].

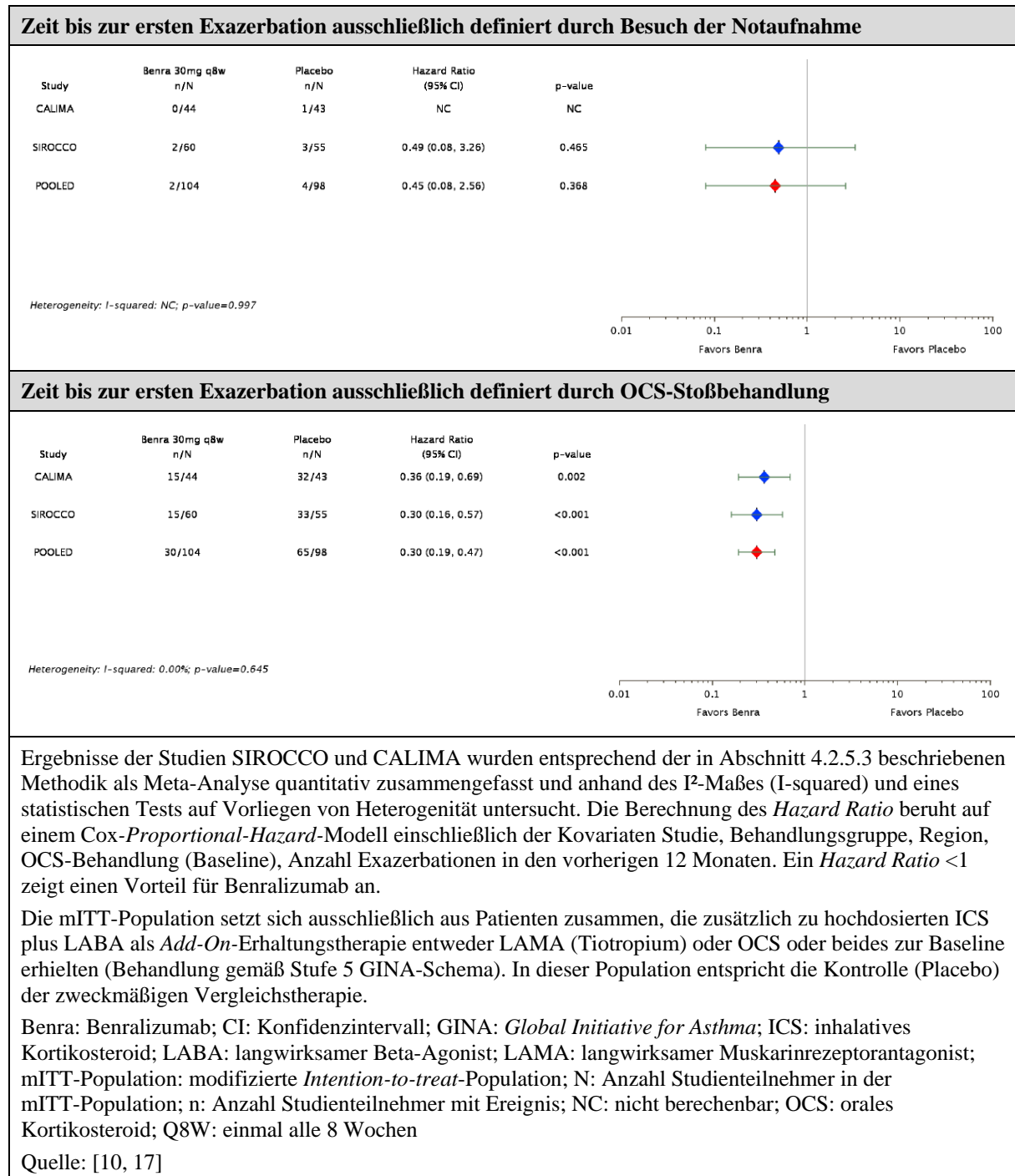
In der Meta-Analyse traten im Benralizumab-Arm deutlich weniger *Exazerbationen, definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* auf, als im zVT-Arm (Tabelle 4-49). Dies spiegelt sich in einer statistisch signifikanten Reduktion der jährlichen Asthmaexazerbationsrate durch die Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT um 66% (*Rate Ratio* [95%-KI]: 0,34 [0,23; 0,52]; $p<0,001$) wider. Auch für *Exazerbationen definiert durch OCS-Stoßbehandlung* wurden im Benralizumab-Arm weniger Ereignisse als im zVT-Arm beobachtet. Insgesamt ergibt sich unter Benralizumab eine Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate um 68% (*Rate Ratio* [95%-KI]: 0,32 [0,21; 0,49]; $p<0,001$) im Vergleich zur zVT.

Zusammenfassend betrachtet zeigt die Auswertung für den Endpunkt *Jährliche Exazerbationsraten*, dass die Therapie mit Benralizumab gegenüber der zVT sowohl in den Einzelstudien SIROCCO und CALIMA, als auch in der IPD Meta-Analyse eine erheblich bessere Wirksamkeit in Bezug auf die Reduktion der jährlichen Exazerbationsraten aufweist.

Zeit bis zur ersten Exazerbation

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Exazerbationen aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zur ersten Exazerbation





In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *Exazerbationen* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

Bezüglich der *Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* ($I^2=0,00\%$; $p\text{-Wert}=0,898$), *Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* ($I^2=69,70\%$; $p\text{-Wert}=0,378$) sowie *Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung* ($I^2=0,00\%$; $p\text{-Wert}=0,645$) findet sich kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54].

Bei Betrachtung des Risikos für das Erleiden einer *Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung*, zeigte sich, dass Patienten im Interventionsarm während der betrachteten Behandlungszeit unter Benralizumab ein um 66% geringeres Risiko aufwiesen eine Exazerbation zu erleiden, als Patienten der Kontrollgruppe (HR [95%-KI]: 0,34 [0,22; 0,51]; $p<0,001$). Die Risikoreduktion für *Exazerbationen ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung* war vergleichbar mit dem Ergebnis der Analyse aller Exazerbationen. Benralizumab senkte dieses Risiko um 70% (HR [95%-KI]: 0,30 [0,19; 0,47]; $p<0,001$). Weitere statistisch signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet (Tabelle 4-50).

Zusammenfassend betrachtet zeigt die Auswertung für den Endpunkt *Exazerbationen*, dass die Therapie mit Benralizumab gegenüber der zVT sowohl in den Einzelstudien SIROCCO und CALIMA, als auch in der IPD Meta-Analyse eine erheblich bessere Wirksamkeit hinsichtlich der Risikoreduktion von Exazerbationen zeigt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen. Für die Meta-Analyse der Studien SIROCCO und CALIMA gelten zudem die gleichen Aspekte, wie für die Einzelstudien.

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 Asthmakontrolle anhand ACQ-5 – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Asthmakontrolle anhand ACQ-5

Studie	Operationalisierung
ZONDA	<p><u>Definition:</u> Der ACQ-5 ist eine gekürzte Version des validierten ACQ [35]. Der ACQ-5 bewertet die Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot sowie Keuchen).</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Die Erhebung des ACQ-5 erfolgt mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuches. Von Woche -1 (Visite 1 - Einschluss) bis Woche 0 (Visite 6 - Randomisierung) wird der ACQ-5 zuhause alle 7 Tage (± 1 Tag) dokumentiert, nach Randomisierung (Woche 0) erfolgt die Erhebung alle 2 Wochen (± 1 Tag) bis zur Woche 28 (Visite 14). Zu den Visiten 1, 6 und 14 erfolgt die Erhebung im Studienzentrum, zu allen anderen Visiten erfolgt die Erhebung zuhause. Der Prüfarzt kontrolliert bei jeder Visite wie gut der Patient das regelmäßige Ausfüllen des ACQ-5-Fragebogens einhält.</p> <p><u>ACQ-5:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • besteht aus 5 Fragen (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot sowie Keuchen) • alle Fragen sind gleichgewichtet und werden auf einer Skala von 0 (gut kontrolliert) bis 6 (schwer unkontrolliert) bewertet • als Score dienen die Mittelwerte der 5 Einzelangaben. Ein Mittelwert von $\leq 0,75$ steht für ein gut kontrolliertes Asthma. Werte zwischen 0,75 und $\leq 1,5$ stehen für ein teilweise kontrolliertes Asthma. Ein Wert von $> 1,5$ zeigt ein unzureichend kontrolliertes Asthma an [35]. Verbesserungen von mindestens 0,5 werden als klinisch relevant angesehen. Das ideale Therapieziel stellt jedoch das Erreichen einer guten Asthmakontrolle dar (ACQ-5 $\leq 0,75$) [37]. Eine Reduktion des Mittelwertes entspricht einer Verbesserung der Asthmakontrolle. <p>Eine gute Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$) wird als dauerhaft bezeichnet, wenn diese nach Erreichen über den noch verbleibenden Behandlungszeitraum hinweg aufrechterhalten wird.</p> <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des ACQ-5 zur Baseline ○ Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID) ○ Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$) ○ Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)
SIROCCO	<p><u>Definition:</u> Der ACQ-5 ist eine gekürzte Version des validierten ACQ [35]. Der ACQ-5 bewertet die Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot sowie Keuchen).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Die Erhebung des ACQ-5 erfolgt mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuches. Zur Woche -4 (Visite 1 - Einschluss) wird der ACQ-5 im Studienzentrum dokumentiert, zwischen Woche -3 und Woche ≤ 1 (Visite 3) erfolgt die Dokumentation des ACQ-5 auf wöchentlicher Basis (± 1 Tag). Nach der Randomisierung im Studienzentrum (Woche 0), erfolgt die Erhebung alle 2 Wochen (± 1 Tag) über die gesamte Behandlungsdauer^a. Der Prüfarzt kontrolliert bei jeder Visite wie gut der Patient das regelmäßige Ausfüllen des ACQ-5-Fragebogens einhält.</p> <p>ACQ-5:</p> <ul style="list-style-type: none"> • besteht aus 5 Fragen (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot sowie Keuchen) • alle Fragen sind gleichgewichtet und werden auf einer Skala von 0 (gute Kontrolle) bis 6 (schlechte Kontrolle) bewertet • als Score dienen die Mittelwerte der 5 Einzelangaben. Ein Mittelwert von $\leq 0,75$ steht für ein gut kontrolliertes Asthma. Werte zwischen 0,75 und $\leq 1,5$ stehen für ein teilweise kontrolliertes Asthma. Ein Wert von $> 1,5$ zeigt ein unzureichend kontrolliertes Asthma an [35]. Verbesserungen von mindestens 0,5 werden als klinisch relevant angesehen. Das ideale Therapieziel stellt jedoch das Erreichen einer guten Asthmakontrolle dar (ACQ-5 $\leq 0,75$) [37]. Eine Reduktion des Mittelwertes entspricht einer Verbesserung der Asthmakontrolle. <p>Eine gute Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$) wird als dauerhaft bezeichnet, wenn diese nach Erreichen über den noch verbleibenden Behandlungszeitraum hinweg aufrechterhalten wird.</p> <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des ACQ-5 zur Baseline</i> ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID)</i> ○ <i>Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$)</i> ○ <i>Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)</i>
CALIMA	Siehe Operationalisierung SIROCCO.
<p>a: Woche 48 SIROCCO, Woche 56 CALIMA. ACQ: Fragebogen zur Asthmakontrolle; ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i> Quelle: [20, 32, 33, 35, 37, 67, 70, 74]</p>	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthmakontrolle anhand 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
ZONDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIROCCO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CALIMA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ZONDA

Die Teilnehmer der Studie ZONDA wurden mittels eines IWRS/IVRS randomisiert. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet, zudem erfolgte eine unabhängige Ergebnisdarstellung zum Endpunkt *Asthmakontrolle anhand ACQ-5*. Der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, der ACQ-5 zudem für die Verwendung von klinischen Studien und epidemiologischen Erhebungen validiert ist und die gleiche Ergebnissicherheit wie der ACQ-7 [35, 52, 87] zeigt, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes *Asthmakontrolle anhand ACQ-5* als niedrig eingestuft werden.

SIROCCO

Die Studie SIROCCO wurde in einem randomisierten Studiendesign durchgeführt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Sowohl die Teilnehmer als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Ergebnisse zum Endpunkt *Asthmakontrolle anhand ACQ-5* wurden unabhängig dargestellt. Der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, der ACQ-5 zudem für die Verwendung von klinischen Studien und epidemiologischen Erhebungen validiert ist und die gleiche Ergebnissicherheit wie der ACQ-7 [35, 52, 87] zeigt, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes *Asthmakontrolle anhand ACQ-5* als niedrig eingestuft werden.

CALIMA

Die Teilnehmer der Studie CALIMA wurden mittels eines IWRS/IVRS randomisiert. Sowohl die Studienteilnehmer, als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Ergebnisse des Endpunktes *Asthmakontrolle anhand ACQ-5* wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, der ACQ-5 zudem für die Verwendung von klinischen Studien und epidemiologischen Erhebungen validiert ist und die gleiche Ergebnissicherheit wie der ACQ-7 [35, 52, 87] zeigt, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes *Asthmakontrolle anhand ACQ-5* als niedrig eingestuft werden.

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

Veränderung des ACQ-5 zur Baseline**ZONDA, SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des ACQ-5 zur Baseline

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs- ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Veränderung des ACQ-5 von der Baseline zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73/66	2,55 (1,27)	1,31 (1,10)	-1,16 (1,16)	-0,61 [-0,96; -0,27]; <0,001
zVT	75/67	2,83 (1,01)	2,08 (1,16)	-0,73 (1,19)	
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	60/48	3,00 (1,01)	1,53 (1,22)	-1,59 (1,10)	-0,19 [-0,62; 0,24]; 0,389
zVT	55/39	2,93 (0,96)	1,81 (1,32)	-1,13 (1,12)	
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	44/36	3,10 (0,90)	1,48 (1,25)	-1,78 (1,20)	-0,75 [-1,25; -0,24]; 0,004
zVT	43/36	3,23 (0,95)	2,37 (1,35)	-0,81 (1,09)	
a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariaten Behandlungsgruppe, ACQ-5 (Baseline), Region, Visite, Behandlung*Visite und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA als Kovariate OCS-Behandlung (Baseline), berücksichtigt.					

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs- ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i> ; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i> - Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Daten zum Behandlungsende; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [11]					

Der ACQ-5 wurde in den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA erhoben, um das Ausmaß der Asthmakontrolle zu erfassen. Dabei spielen Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen wie nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot sowie Keuchen eine wichtige Rolle. Ausgewertet und dokumentiert wurde die Veränderung des ACQ-5 Scores zum Behandlungsende im Vergleich zur Baseline. Die Rücklaufquote der Fragebögen war im Verlauf aller Studien zu jedem Zeitpunkt als ausreichend hoch einzustufen (ZONDA >91%, SIROCCO >78% und CALIMA >85% [67, 70, 74]).

ZONDA

Die Analyse der *Veränderung des ACQ-5 im Vergleich zur Baseline* anhand von standardisierten Mittelwerten zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, erreichten eine mittlere Veränderung um -1,16 Punkte, während Patienten im zVT-Arm nur eine mittlere Veränderung um -0,73 Punkte erzielen konnten. Dies entspricht einer LSM-Differenz um -0,61 Punkte ([95%-KI: -0,96; -0,27]; $p < 0,001$). Hiermit zeigt sich für den Benralizumab-Arm eine statistisch signifikante Verbesserung des ACQ-5 Scores im Vergleich zum zVT-Arm. Die Patienten waren demnach unter Benralizumab signifikant besser kontrolliert (Tabelle 4-53).

SIROCCO

Die Analyse der *Veränderung des ACQ-5 im Vergleich zur Baseline* anhand von standardisierten Mittelwerten zeigte einen numerischen Vorteil zugunsten des Benralizumab-Arms. Im Benralizumab-Arm erreichten die Patienten eine mittlere Veränderung um -1,59 Punkte, im Vergleich zu einer mittleren Veränderung um -1,13 Punkte, welche die Patienten im zVT-Arm nur erreichen konnten. Dies entspricht einer LSM-Differenz um -0,19 ([95%-KI: -0,62; 0,24]; $p = 0,389$). Demnach zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-53).

CALIMA

In der Studie CALIMA zeigte sich für den ACQ-5 Score ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, erreichten eine mittlere Veränderung um -1,78 Punkte, während Patienten im zVT-Arm nur eine mittlere Veränderung um -0,81 Punkte erzielen konnten. Dies entspricht einer LSM-Differenz um -0,75 Punkte ([95%-KI: -1,25; -0,24]; p=0,004). Hiermit zeigt sich für den Benralizumab-Arm eine statistisch signifikante Verbesserung des ACQ-5 Scores im Vergleich zur zVT. Die Patienten waren demnach unter Benralizumab signifikant besser kontrolliert (Tabelle 4-53).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-54: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Asthmakontrolle anhand ACQ-5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des ACQ-5 zur Baseline

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Veränderung des ACQ-5 von der Baseline zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b					
Benra 30 mg Q8W	61/54	2,59 (1,29)	1,27 (1,06)	-1,23 (1,13)	-0,62 [-1,02; -0,22]; 0,003
zVT	48/42	3,00 (1,01)	2,15 (1,10)	-0,89 (1,23)	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, ACQ-5 (Baseline), Region, Visite, Behandlung*Visite.</p> <p>b: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>- Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Daten zum Behandlungsende; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [11]</p>					

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Die Analyse der Veränderungen auf der Skala des ACQ-5 anhand von standardisierten Mittelwerten zeigte auch nach Abzug der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, erreichten eine mittlere Veränderung um -1,23 Punkte, während die Patienten im zVT-Arm nur eine mittlere Veränderung um -0,89 Punkte erzielen konnten. Dies entspricht einer LSM-Differenz um -0,62 Punkte ([95%-KI: -1,02; -0,22]; p=0,003). Hiermit zeigt sich für die Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT eine statistisch signifikante Verbesserung des ACQ-5 Scores. Die Patienten waren demnach unter Benralizumab signifikant besser kontrolliert (Tabelle 4-54).

Responder-Analysen: Verbesserung des ACQ-5**Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5****ZONDA, SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID) und Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$)

Behandlung	N	Responder n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID) zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73	47 (64,4)	2,08 [1,01; 4,32];	1,21 [0,92; 1,58];	0,11 [-0,05; 0,27];
zVT	75	40 (53,3)	0,048	0,175	0,169
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	60	39 (65,0)	2,18 [0,94; 5,06];	1,32 [0,95; 1,84];	0,16 [-0,02; 0,34];
zVT	55	27 (49,1)	0,069	0,092	0,081
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	44	31 (70,5)	3,09 [1,09; 8,72];	1,44 [1,01; 2,07];	0,22 [0,01; 0,42];
zVT	43	21 (48,8)	0,034	0,047	0,035

Behandlung	N	Responder n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤0,75) zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73	22 (30,1)	4,48 [1,61; 12,49];	2,83 [1,34; 5,94];	0,19 [0,07; 0,32];
zVT	75	8 (10,7)	0,004	0,006	0,003
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	60	14 (23,3)	1,18 [0,43; 3,20];	1,17 [0,58; 2,35];	0,03 [-0,12; 0,18];
zVT	55	11 (20,0)	0,746	0,666	0,664
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	44	14 (31,8)	4,12 [1,13; 14,99];	2,28 [0,97; 5,38];	0,18 [0,01; 0,35];
zVT	43	6 (14,0)	0,032	0,060	0,042
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, ACQ-5 (Baseline) und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA als Kovariate OCS-Behandlung (Baseline), berücksichtigt.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; OCS: orale Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [11]</p>					

Ein Mittelwert von $\leq 0,75$ beim ACQ-5 steht für ein gut kontrolliertes Asthma, während Werte zwischen $0,75$ und $\leq 1,5$ ein teilweise kontrolliertes Asthma und ein Wert von $> 1,5$ ein nicht kontrolliertes Asthma wiedergeben. Patienten mit einem ACQ $> 1,5$ werden alternativ auch als unzureichend kontrolliert bezeichnet. Das ideale Therapieziel stellt jedoch das Erreichen einer dauerhaft guten Asthmakontrolle dar (ACQ-5 $\leq 0,75$) [35]. Eine Änderung von mindestens $0,5$ wird als klinisch relevant angesehen [37]. Kritische Auseinandersetzung und umfassende vergleichende Analysen von 64 randomisierten, kontrollierten Studien zur klinischen Prüfung von Asthmatherapien haben jedoch gezeigt, dass das Erreichen dieser MCID insbesondere dann als kaum erreichbar gilt, wenn der zu prüfende Wirkstoff zusätzlich zu einer bestehenden Erhaltungstherapie mit ICS/LABA verabreicht wird [38]. Vor dem Hintergrund der hier betrachteten Patientenpopulation stellt das Erreichen der MCID von mindestens $0,5$ demnach ein ambitioniertes Behandlungsziel dar.

ZONDA

Zusätzlich zur Veränderung des ACQ-5 Scores zur Baseline wurde der Anteil von Patienten mit mindestens einer Verbesserung um 0,5 Punkte des ACQ-5 Scores (MCID), sowie der Anteil von Patienten mit guter Asthmakontrolle ($ACQ-5 \leq 0,75$) zum Behandlungsende analysiert. Bei Betrachtung der MCID von $\geq 0,5$ Punkten liefert die Responder-Analyse für die Studie ZONDA einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 2,08 [1,01; 4,32]; $p=0,048$) zugunsten von Benralizumab. Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden, erreichten damit signifikant häufiger eine individuelle, klinisch bedeutsame Verbesserung ihrer Asthmakontrolle als Patienten im zVT-Arm (64,4% vs. 53,3%). Zudem zeigt auch die Analyse des Anteils von Patienten mit gut kontrolliertem Asthma zum Behandlungsende einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 4,48 [1,61; 12,49]; $p=0,004$) zugunsten der Behandlung mit Benralizumab (Tabelle 4-55). Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden, wiesen zum Behandlungsende signifikant häufiger eine gute Asthmakontrolle (d.h. $ACQ-5 \leq 0,75$) auf als Patienten, die die zVT erhielten (30,1% vs. 10,7%). Folglich erreichten Patienten unter Behandlung mit Benralizumab signifikant häufiger eine individuelle, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle als Patienten des zVT-Arms.

SIROCCO

In der Studie SIROCCO liefert die Analyse des Anteils von Patienten, welche eine Verbesserung des ACQ-5 Scores von $\geq 0,5$ Punkten (MCID) erreichen, einen numerischen Vorteil für den Benralizumab-Arm gegenüber dem zVT-Arm (65,0% vs. 49,1%). Für den Anteil von Patienten mit guter Asthmakontrolle ($ACQ-5 \leq 0,75$) zum Behandlungsende, wurde ein leichter numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Benralizumab (23,3% vs. 20,0%) beobachtet (Tabelle 4-55).

CALIMA

In der Studie CALIMA liefert die Analyse des Anteils von Patienten, welche eine Verbesserung des ACQ-5 Scores von $\geq 0,5$ Punkten (MCID) erreichen, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 3,09 [1,09; 8,72]; $p=0,034$). Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden, erreichen damit signifikant häufiger eine individuelle, klinisch bedeutsame Verbesserung ihrer Asthmakontrolle als Patienten im zVT-Arm (70,5% vs. 48,8%). Auch wiesen Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden, zum Behandlungsende signifikant häufiger eine gute Asthmakontrolle (d.h. $ACQ-5 \leq 0,75$) auf als Patienten im zVT-Arm (31,8% vs. 14,0%). Die dazugehörige Analyse liefert einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 4,12 [1,13; 14,99]; $p=0,032$; Tabelle 4-55). Folglich erreichten Patienten unter Therapie mit Benralizumab signifikant häufiger eine individuelle, klinisch relevante Verbesserung ihrer Asthmakontrolle als Patienten unter Therapie mit der zVT.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-56: Sensitivitätsanalyse für Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID) und Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$)

Behandlung	N	Responder n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID) zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Benra 30 mg Q8W	61	38 (62,3)	2,19 [0,92; 5,25];	1,15 [0,83; 1,59];	0,08 [-0,10; 0,27];
zVT	48	26 (54,2)	0,077	0,400	0,392
Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Benra 30 mg Q8W	61	19 (31,1)	8,32 [1,88; 36,83];	3,74 [1,36; 10,26];	0,23 [0,09; 0,37];
zVT	48	4 (8,3)	0,005	0,010	0,001
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, ACQ-5 (Baseline).</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>c: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [11]</p>					

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich zur Veränderung des ACQ-5 Scores zur Baseline der Anteil von Patienten mit mindestens einer Verbesserung des ACQ-5 Scores (MCID) um 0,5 Punkte, sowie der Anteil von Patienten mit guter Asthmakontrolle ($ACQ-5 \leq 0,75$) zu Behandlungsende analysiert. Bei einer MCID von $\geq 0,5$ Punkten liefert die Analyse der Studie ZONDA einen numerischen Vorteil für Benralizumab gegenüber dem zVT-Arm (62,3% vs. 54,2%). Demgegenüber zeigt die Analyse des Anteils der Patienten mit guter Asthmakontrolle zum Behandlungsende einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 8,32 [1,88; 36,83]; $p=0,005$) zugunsten der Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden (Tabelle 4-56). Somit unterstützen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)**ZONDA, SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-5 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle

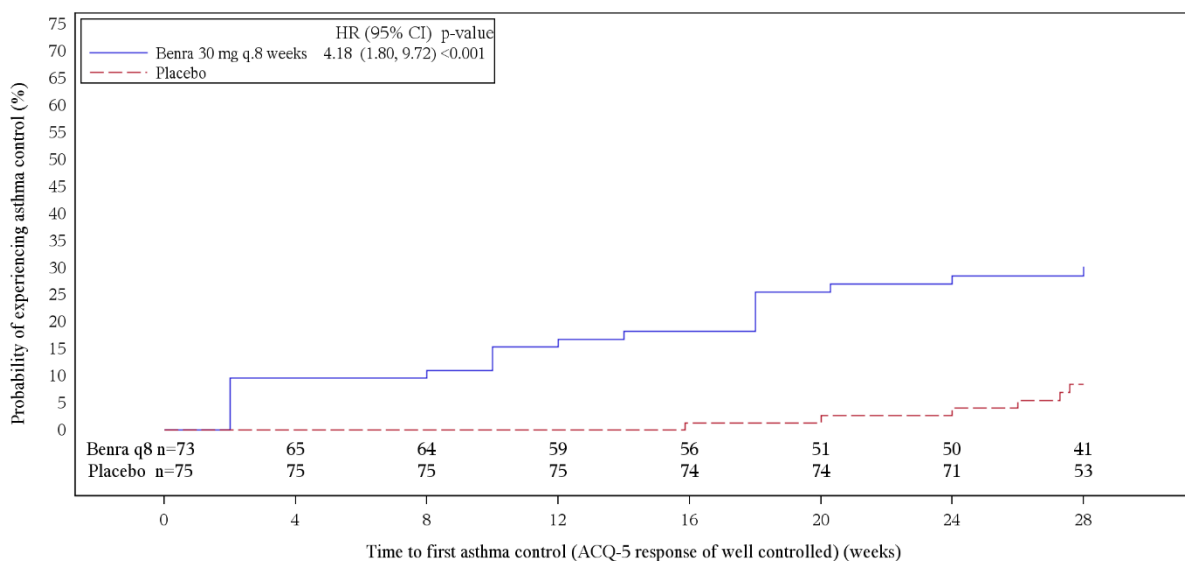
Studie	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum Erreichen der Asthmakontrolle [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^a
Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle				
ZONDA				
Benra 30 mg Q8W	73	22 (30,1)	n.b.	4,18 [1,80; 9,72]; <0,001
zVT	75	8 (10,07)	n.b.	
SIROCCO				
Benra 30 mg Q8W	60	14 (23,3)	n.b.	1,37 [0,60; 3,12]; 0,452
zVT	55	11 (20,0)	n.b.	
CALIMA				
Benra 30 mgQ8W	44	14 (31,8)	393,0 [392,0; n.b.]	4,95 [1,55; 15,74]; 0,007
zVT	43	6 (14,0)	n.b.	
<p>a: Das HR inkl. KI und p-Wert beruht auf einem <i>Cox-Proportional-Hazard-Modell</i>. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, ACQ-5 (Baseline), und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA als Kovariate OCS-Behandlung (Baseline), berücksichtigt. Ein HR >1 zeigt einen Vorteil für Benralizumab an.</p> <p>ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [11]</p>				

Ergänzend zum Endpunkt *Veränderung des ACQ-5 zur Baseline* wurde eine post-hoc Analyse durchgeführt, um die *Zeit bis zum Erreichen einer dauerhaft guten Asthmakontrolle* zu ermitteln. Die *mediane Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)* konnte aufgrund der geringen Ereignisraten nicht bestimmt werden. Basierend auf einem *Cox-Proportional-Hazard-Modell* und der Kaplan-Meier-Methode wurde die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$) im jeweiligen Behandlungszeitraum ermittelt.

ZONDA

Im Benralizumab-Arm erreichten im 28-wöchigen Behandlungszeitraum 30,1% der Patienten einen ACQ-5 Score von $\leq 0,75$ während nur 10,07% der Patienten im zVT-Arm eine gute Asthmakontrolle nach dieser Definition erreichen konnten. Demnach zeigte sich für die Patienten unter Behandlung mit Benralizumab eine statistisch signifikante und viermal höhere Wahrscheinlichkeit im betrachteten Behandlungszeitraum eine gute Asthmakontrolle zu erreichen (HR [95%-KI]: 4,18 [1,80; 9,72]; $p < 0,001$; Tabelle 4-57).

Zudem zeigt die Abbildung 4-19 eine frühe Trennung der Behandlungsgruppen. Durch die Auftrennung der Kurven im Studienverlauf, lässt sich ein ansteigender Vorteil der Behandlung mit Benralizumab gegenüber der zVT erkennen, wodurch die bereits gezeigten Analysen unterstützt werden.



Quelle: [11]

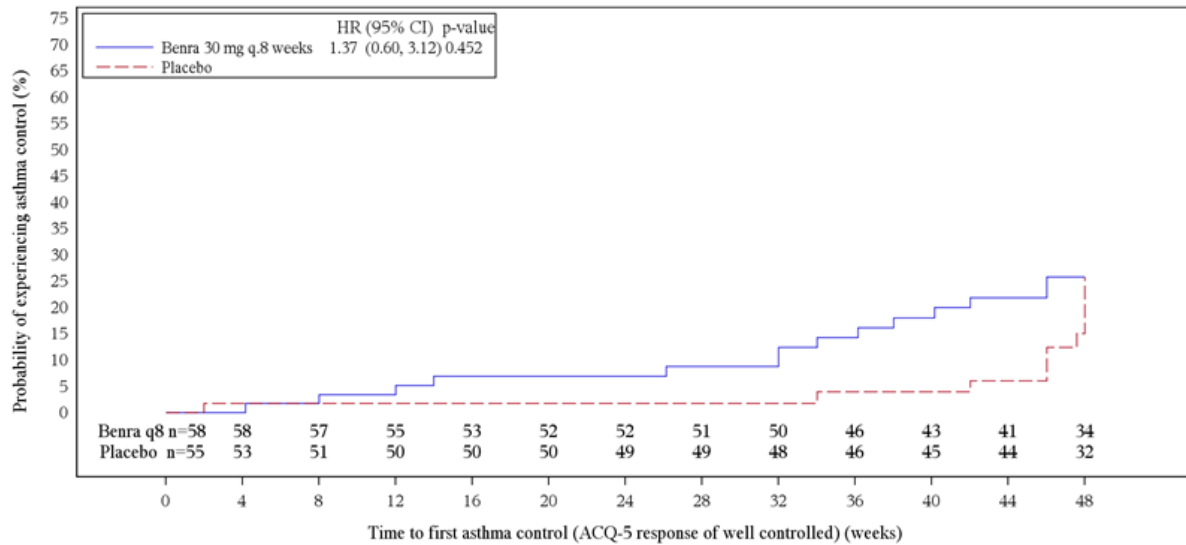
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Studie ZONDA

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: *Hazard Ratio*; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen

SIROCCO

In der Studie SIROCCO erreichten im Benralizumab-Arm 23,3% der Patienten einen ACQ-5 Score von $\leq 0,75$ während dies nur von 20,0% der Patienten im zVT-Arm erreicht wurde. Aus diesem numerischen Vorteil zugunsten von Benralizumab ergibt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer guten Asthmakontrolle im betrachteten Behandlungszeitraum (Tabelle 4-57).

Abbildung 4-20 zeigt zum Behandlungsende keine wesentliche Trennung der Behandlungsgruppen.



Quelle: [11]

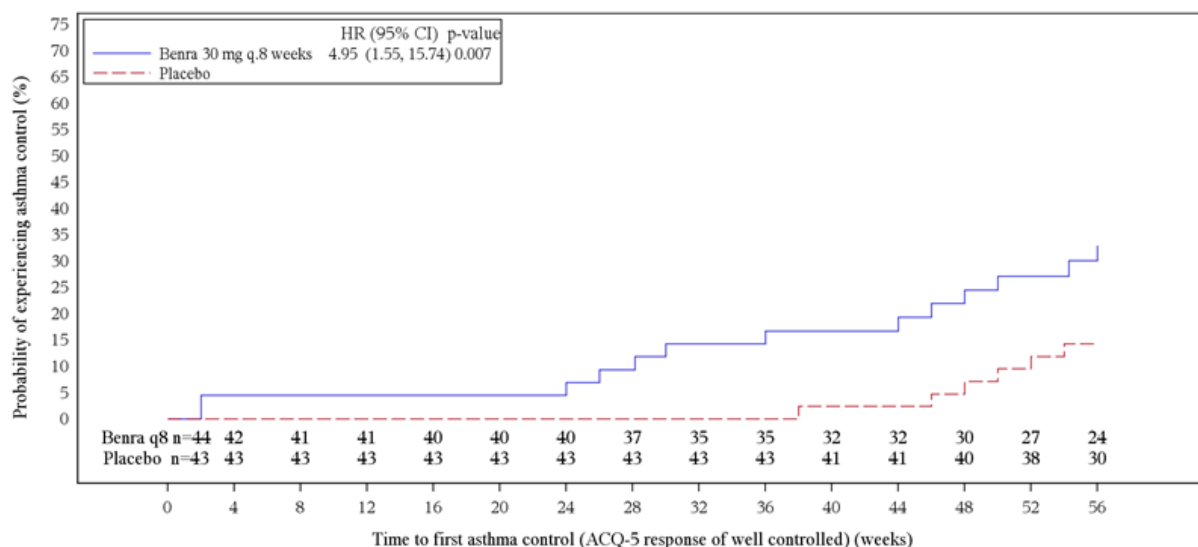
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Studie SIROCCO

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: *Hazard Ratio*; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen

CALIMA

In der Studie CALIMA erreichten im Benralizumab-Arm 31,8% der Patienten einen ACQ-5 Score von $\leq 0,75$ während dies nur von 14,0% der Patienten im zVT-Arm erreicht wurde. Demnach zeigte sich für die Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, eine statistisch signifikante und fast fünfmal höhere Wahrscheinlichkeit im betrachteten Behandlungszeitraum eine gute Asthmakontrolle zu erreichen, als für Patienten mit Behandlung nach zVT (HR [95%-KI]: 4,95 [1,55; 15,74]; $p=0,007$; Tabelle 4-57).

Zudem zeigt Abbildung 4-21 eine frühe und deutliche Trennung der Behandlungsgruppen. Hierdurch lässt sich ein ansteigender Vorteil Benralizumabs gegenüber der zVT erkennen, wodurch die bereits gezeigten Analysen unterstützt werden.



Quelle: [11]

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit(Wochen) bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Studie CALIMA

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: *Hazard Ratio*; n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-58: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle

Studie	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum Erreichen der Asthmakontrolle [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^a
Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle				
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b				
Benra 30 mg Q8W	61	19 (31,1)	n.b.	5,48 [1,74; 17,28]; 0,004
zVT	48	4 (8,3)	n.b.	
<p>a: Das HR inkl. KI und p-Wert beruht auf einem <i>Cox-Proportional-Hazard-Modell</i> einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, ACQ-5 (Baseline). Ein HR >1 zeigt einen Vorteil für Benralizumab an.</p> <p>b: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [11]</p>				

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

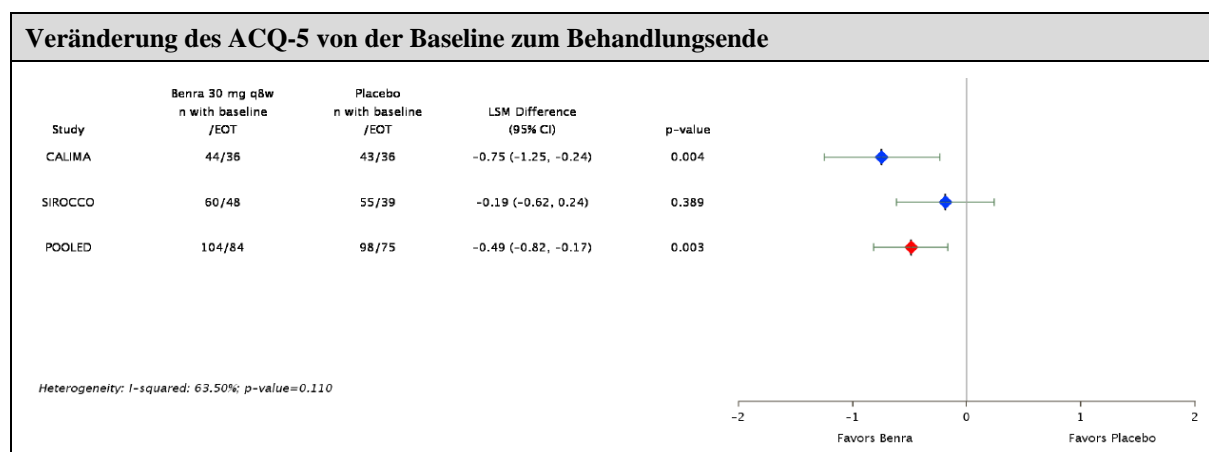
Ergänzend zum Endpunkt *Veränderung des ACQ-5 zur Baseline* wurde auch für die Sensitivitätsanalyse eine post-hoc Analyse durchgeführt, um die *Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle* zu ermitteln. Die mediane *Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle* ($ACQ-5 \leq 0,75$) konnte aufgrund der geringen Ereignisraten nicht bestimmt werden. Basierend auf einem *Cox-Proportional-Hazard-Modell* und der Kaplan-Meier-Methode wurde die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer guten Asthmakontrolle ($ACQ-5 \leq 0,75$) im Behandlungszeitraum ermittelt.

Im Benralizumab-Arm erreichten 31,1% der Patienten einen ACQ-5 Score von $\leq 0,75$ während nur 8,3% der Patienten im zVT-Arm eine gute Asthmakontrolle per definitionem erreichen konnten. Demnach zeigte sich für die Patienten im Benralizumab-Arm eine statistisch signifikante und eine fünfmal höhere Wahrscheinlichkeit im betrachteten Behandlungszeitraum eine gute Asthmakontrolle zu erreichen (HR [95%-KI]: 5,48 [1,74; 17,28]; $p=0,004$; Tabelle 4-58). Folglich bestätigten die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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

Veränderung des ACQ-5 zur Baseline

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-5 aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des ACQ-5 zur Baseline



Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst und anhand des I^2 -Maßes (I-squared) und eines statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität untersucht.

Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Berücksichtigung der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, ACQ-5 (Baseline), Region, OCS-Behandlung (Baseline), Visite, Behandlung*Visite.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; EOT: Studienende; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LSM: *Least Square Means*; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Daten zur Baseline bzw. zum Behandlungsende; NC: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [11, 17]

In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *Asthmakontrolle anhand ACQ-5* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

Die Erhebung des ACQ-5 dient der Bewertung der Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot, Keuchen). Ein Mittelwert von $\leq 0,75$ steht für ein gut kontrolliertes Asthma. Werte zwischen 0,75 und $\leq 1,5$ stehen für ein teilweise kontrolliertes Asthma. Ein Wert von $> 1,5$ zeigt ein unzureichend kontrolliertes Asthma an [35]. Veränderungen von 0,5 werden als klinisch relevant angesehen [37]. Eine Reduktion des Mittelwertes entspricht einer Verbesserung der Asthmakontrolle.

Es findet sich bzgl. der Analyse der Veränderungen zur Baseline kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=63,50\%$; p-Wert=0,110), was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54].

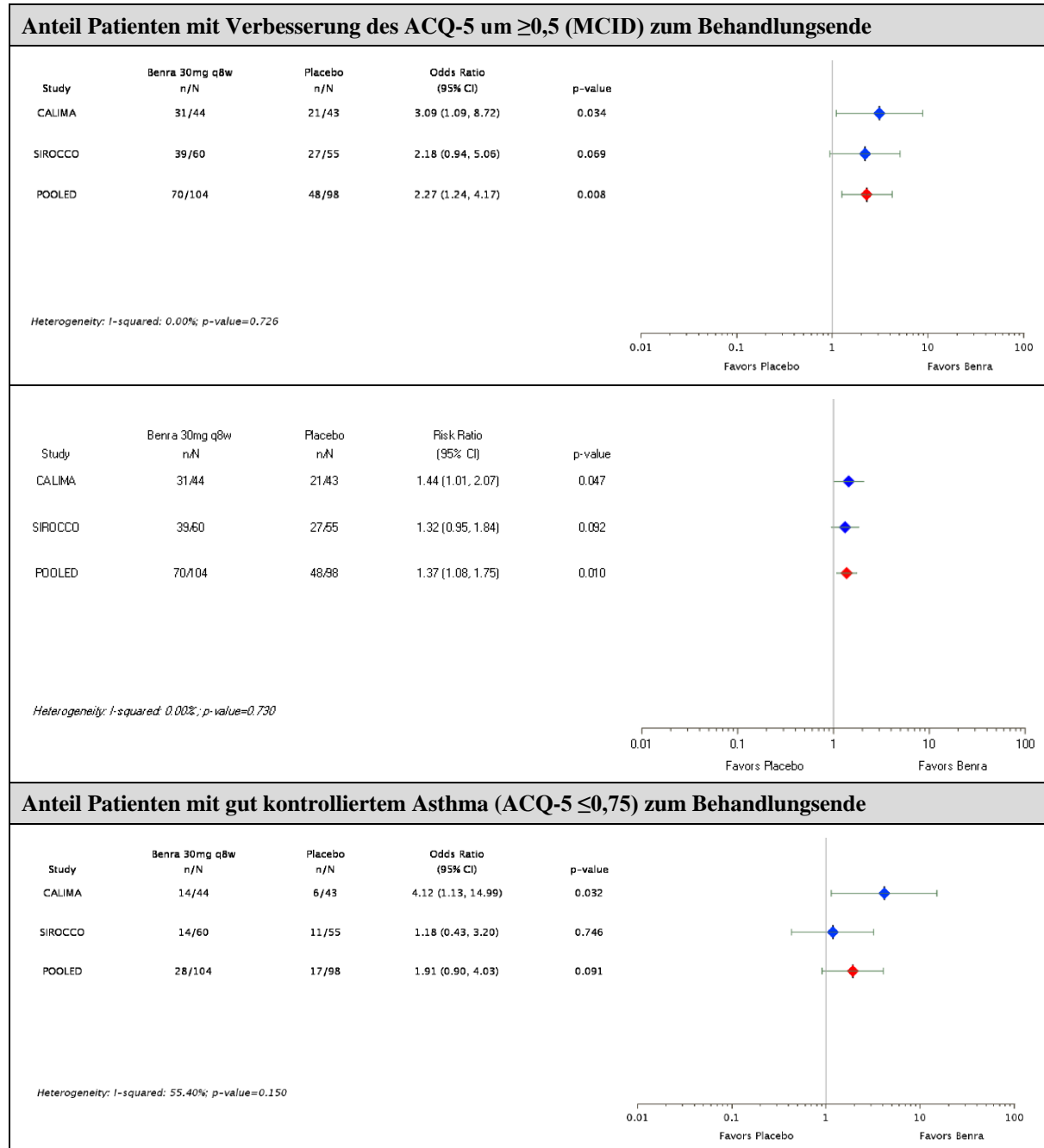
Die Analyse der Veränderungen auf der Skala des ACQ-5 anhand von standardisierten Mittelwerten zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Hierbei zeigte sich eine LSM-Differenz um -0,49 Punkte ([95% KI: -0,82; -0,17]; p=0,003) zugunsten der Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden (Tabelle 4-59).

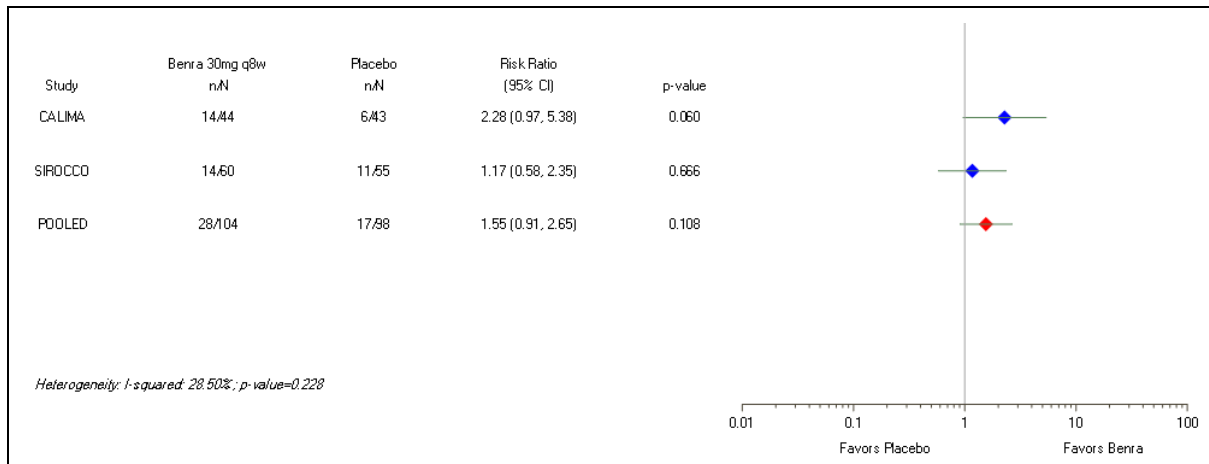
Dies bedeutet, dass die Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden im Vergleich zu Patienten unter Behandlung mit der zVT, eine bedeutsame Verbesserung ihrer Asthmakontrolle erreichen konnten.

Responder-Analysen: Verbesserung des ACQ-5

Anteil von Patienten mit Verbesserung des ACQ-5

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-5 aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID) und Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$)





Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst und anhand des I^2 -Maßes (I^2 -squared) und eines statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität untersucht.

Die Berechnung des *Odds Ratio* inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, ACQ-5 (Baseline), sowie OCS-Behandlung (Baseline). Die Berechnung des relativen Risikos inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [11, 17]

In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *Asthmakontrolle anhand ACQ-5* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

Die Erhebung des ACQ-5 dient der Bewertung der Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot, Keuchen). Ein Mittelwert von $\leq 0,75$ steht für ein gut kontrolliertes Asthma. Werte zwischen 0,75 und $\leq 1,5$ stehen für ein teilweise kontrolliertes Asthma. Ein Wert von $> 1,5$ zeigt ein unzureichend kontrolliertes Asthma an [35]. Verbesserungen von 0,5 werden als klinisch relevant angesehen [37]. Eine Reduktion des Mittelwertes entspricht einer Verbesserung der Asthmakontrolle.

Es findet sich bzgl. des *Anteils von Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um die MCID von $\geq 0,5$* kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=0,00\%$; p-Wert=0,726), was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54].

Bei einer MCID von $\geq 0,5$ Punkte liefert die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95-KI]: 2,27 [1,24; 4,17]; $p=0,008$) zugunsten der Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden. Hierbei zeigt sich eine klinisch bedeutsame Verbesserung der individuellen Asthmakontrolle bei 70 von 104 Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, während nur 48 von 98 Patienten der Kontrollgruppe eine klinisch bedeutsame Verbesserung ihrer individuellen Asthmakontrolle im Studienverlauf erreichen konnten (Tabelle 4-60).

Dies bedeutet, dass die Therapie mit Benralizumab gegenüber der zVT eine deutliche Verbesserung der individuellen Asthmakontrolle mittels des ACQ-5 zeigt.

Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-5 aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle

Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle				
Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
CALIMA	14/44	6/43	4.95 (1.55, 15.74)	0.007
SIROCCO	14/60	11/55	1.37 (0.60, 3.12)	0.452
POOLED	28/104	17/98	2.28 (1.20, 4.32)	0.012

Heterogeneity: I-squared: 68.10%; p-value=0.080

Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst und anhand des Maßes I^2 (I-squared) und eines statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität untersucht.

Die Berechnung des *Hazard Ratio* beruht auf einem *Cox-Proportional-Hazard-Modell* einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, ACQ-5 (Baseline) sowie OCS-Behandlung (Baseline). Ein *Hazard Ratio* >1 zeigt einen Vorteil für Benralizumab an.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [11, 17]

In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *Asthmakontrolle anhand ACQ-5* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

Die Erhebung des ACQ-5 dient der Bewertung der Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot, Keuchen).

Es findet sich bzgl. der *Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)* ($I^2=68,10\%$; $p\text{-Wert}=0,080$) kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54].

Im Benralizumab-Arm erreichten 28 von 104 Patienten einen ACQ-5 Score von $\leq 0,75$ während nur 17 von 98 Patienten im zVT-Arm eine gute Asthmakontrolle per definitionem erreichten. Demnach zeigte sich für die Patienten im Benralizumab-Arm statistisch signifikant eine zweimal höhere Wahrscheinlichkeit im betrachteten Behandlungszeitraum eine gute Asthmakontrolle zu erreichen (HR [95%-KI]: 2,28 [1,20; 4,32]; $p=0,012$; Tabelle 4-61).

Zusammenfassend betrachtet zeigt die Auswertung für den Endpunkt *Asthmakontrolle anhand ACQ-5* mittels *Time-to-Event-Analyse*, dass die Therapie mit Benralizumab gegenüber der zVT eine höhere Wahrscheinlichkeit für das schnelle Erreichen einer dauerhaft guten Asthmakontrolle bewirkt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen. Für die Meta-Analyse der Studien SIROCCO und CALIMA gelten zudem die gleichen Aspekte, wie für die Einzelstudien.

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 Asthmakontrolle anhand ACQ-6 – RCT

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Asthmakontrolle anhand ACQ-6

Studie	Operationalisierung
ZONDA	<p><u>Definition:</u> Der ACQ-6 ist eine gekürzte Version des validierten ACQ [35]. Der ACQ-6 bewertet die Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot, Keuchen). Zudem erhebt der ACQ-6 die Einnahme von SABA als Notfallmedikation.</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Die Erhebung des ACQ-6 erfolgt mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuches. Von Woche -1 (Visite 1 - Einschluss) bis Woche 0 (Visite 6 - Randomisierung) wird der ACQ-6 zuhause alle 7 Tage (± 1 Tag) dokumentiert, nach Randomisierung (Woche 0) erfolgt die Erhebung alle 2 Wochen (± 1 Tag) bis zur Woche 28 (Visite 14). Zu den Visiten 1, 6 und 14 erfolgt die Erhebung im Studienzentrum zu allen anderen Visiten erfolgt die Erhebung zuhause. Der Prüfarzt kontrolliert bei jeder Visite wie gut der Patient das regelmäßige Ausfüllen des ACQ-6-Fragebogens einhält.</p> <p>ACQ-6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • besteht aus 6 Fragen (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot, Keuchen, SABA als Notfallmedikation) • alle Fragen sind gleichgewichtet und werden auf einer Skala von 0 (gut kontrolliert) bis 6 (schwer unkontrolliert) bewertet • als Score dienen die Mittelwerte der 6 Einzelangaben. Ein Mittelwert von $\leq 0,75$ steht für ein gut kontrolliertes Asthma. Werte zwischen 0,75 und $\leq 1,5$ stehen für ein teilweise kontrolliertes Asthma. Ein Wert von $> 1,5$ zeigt ein unzureichend kontrolliertes Asthma an [35]. Veränderungen von 0,5 werden als klinisch relevant angesehen. Das ideale Therapieziel stellt jedoch das Erreichen einer guten Asthmakontrolle dar (ACQ-6 $\leq 0,75$) [37]. Eine Reduktion des Mittelwertes entspricht einer Verbesserung der Asthmakontrolle. <p>Eine gute Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$) wird als dauerhaft bezeichnet, wenn diese nach Erreichen über den noch verbleibenden Behandlungszeitraum hinweg aufrechterhalten wird.</p> <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des ACQ-6 zur Baseline ○ Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID) ○ Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 $\leq 0,75$) ○ Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$)
SIROCCO	<p><u>Definition:</u> Der ACQ-6 ist eine gekürzte Version des validierten ACQ [35]. Der ACQ-6 bewertet die Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot, Keuchen). Zudem erhebt der ACQ-6 die Einnahme von SABA als Notfallmedikation.</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Die Erhebung des ACQ-6 erfolgt mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuches. Zur Woche -4 (Visite 1 - Einschluss) wird der ACQ-6 im Studienzentrum dokumentiert, zwischen Woche -3 und Woche ≤ 1 (Visite 3) erfolgt die Dokumentation des ACQ-6 auf wöchentlicher Basis (± 1 Tag). Nach der Randomisierung im Studienzentrum (Woche 0), erfolgt die Erhebung alle 2 Wochen (± 1 Tag) über die gesamte Behandlungsdauer^a. Der Prüfarzt kontrolliert bei jeder Visite wie gut der Patient das regelmäßige Ausfüllen des ACQ-6-Fragebogens einhält.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>ACQ-6:</p> <ul style="list-style-type: none"> • besteht aus 6 Fragen (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot, Keuchen, SABA als Notfallmedikation) • alle Fragen sind gleichgewichtet und werden auf einer Skala von 0 (gut kontrolliert) bis 6 (schwer unkontrolliert) bewertet • als Score dienen die Mittelwerte der 6 Einzelangaben. Ein Mittelwert von $\leq 0,75$ steht für ein gut kontrolliertes Asthma. Werte zwischen $0,75$ und $\leq 1,5$ stehen für ein teilweise kontrolliertes Asthma. Ein Wert von $> 1,5$ zeigt ein unzureichend kontrolliertes Asthma an [35]. Veränderungen von $0,5$ werden als klinisch relevant angesehen. Das ideale Therapieziel stellt jedoch das Erreichen einer guten Asthmakontrolle dar ($ACQ-6 \leq 0,75$) [37]. Eine Reduktion des Mittelwertes entspricht einer Verbesserung der Asthmakontrolle. <p>Eine gute Asthmakontrolle ($ACQ-6 \leq 0,75$) wird als dauerhaft bezeichnet, wenn diese nach Erreichen über den noch verbleibenden Behandlungszeitraum hinweg aufrechterhalten wird.</p> <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des ACQ-6 zur Baseline ○ Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID) ○ Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-6 \leq 0,75$) ○ Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle ($ACQ-6 \leq 0,75$)
CALIMA	Siehe Operationalisierung SIROCCO.
<p>a: Woche 48 SIROCCO, Woche 56 CALIMA.</p> <p>ACQ: Fragebogen zur Asthmakontrolle; ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; SABA: kurzwirksamer Beta-Agonist</p> <p>Quelle: [20, 32, 33, 67, 70, 74] [35, 37]</p>	

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

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

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthmakontrolle anhand ACQ-6 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
ZONDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIROCCO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CALIMA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ZONDA

Die Teilnehmer der Studie ZONDA wurden mittels eines IWRS/IVRS randomisiert. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet, zudem erfolgte eine unabhängige Ergebnisdarstellung zum Endpunkt *Asthmakontrolle anhand ACQ-6*. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, der ACQ-6 zudem für die Verwendung von klinischen Studien und epidemiologischen Erhebungen validiert ist und die gleiche Ergebnissicherheit wie der ACQ-7 [35, 52, 87] zeigt, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes *Asthmakontrolle anhand ACQ-6* als niedrig eingestuft werden.

SIROCCO

Die Studie SIROCCO wurde in einem randomisierten Studiendesign durchgeführt. Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Sowohl die Teilnehmer als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Ergebnisse zum Endpunkt *Asthmakontrolle anhand ACQ-6* wurden unabhängig dargestellt. Der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, der ACQ-6 zudem für die Verwendung von klinischen Studien und epidemiologischen Erhebungen validiert ist und die gleiche Ergebnissicherheit wie der ACQ-7 [35, 52, 87] zeigt, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes *Asthmakontrolle anhand ACQ-6* als niedrig eingestuft werden.

CALIMA

Die Teilnehmer der Studie CALIMA wurden mittels eines IWRS/IVRS randomisiert. Sowohl die Studienteilnehmer, als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Ergebnisse des Endpunktes wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, der ACQ-6 zudem für die Verwendung von klinischen Studien und epidemiologischen Erhebungen validiert ist und die gleiche Ergebnissicherheit wie der ACQ-7 [35, 52, 87] zeigt, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes *Asthmakontrolle anhand ACQ-6* als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-6 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des ACQ-6 zur Baseline

ZONDA, SIROCCO und CALIMA

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des ACQ-6 zur Baseline

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Veränderung des ACQ-6 von der Baseline zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73/66	2,42 (1,21)	1,27 (1,07)	-1,09 (1,09)	-0,58 [-0,91; -0,25]; <0,001
zVT	75/67	2,68 (0,95)	1,98 (1,11)	-0,68 (1,10)	
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	60/48	2,85 (0,98)	1,48 (1,19)	-1,46 (1,01)	-0,19 [-0,60; 0,21]; 0,352
zVT	55/39	2,80 (0,91)	1,76 (1,31)	-1,06 (1,07)	
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	44/36	2,94 (0,82)	1,37 (1,17)	-1,71 (1,05)	-0,79 [-1,24; -0,33]; <0,001
zVT	43/36	3,05 (0,97)	2,27 (1,28)	-0,70 (0,98)	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariate Behandlungsgruppe, ACQ-6 (Baseline), Region, Visite, Behandlung*Visite und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA als Kovariate OCS-Behandlung (Baseline), berücksichtigt.</p> <p>ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Daten zum Behandlungsende; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [11]</p>					

Der ACQ-6 wurde in den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA erhoben, um das Ausmaß der Asthmakontrolle zu erfassen. Dabei spielen Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen wie nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot, Keuchen, sowie der dadurch bedingte Einsatz von SABA als Notfallmedikation eine wichtige Rolle. Ausgewertet und dokumentiert wurde die Veränderung des ACQ-6 Scores zum Behandlungsende im Vergleich zur Baseline. Die Rücklaufquote der Fragebögen war im Verlauf aller Studien zu jedem Zeitpunkt als ausreichend hoch einzustufen (ZONDA >91%, SIROCCO >78% und CALIMA >85% [67, 70, 74]).

ZONDA

Die Analyse der *Veränderung des ACQ-6 im Vergleich zur Baseline* anhand von standardisierten Mittelwerten zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Der Benralizumab-Arm erreichte eine mittlere Veränderung um -1,09 Punkte, während im zVT-Arm eine mittlere Veränderung um -0,68 Punkte berichtet wurde. Dies entspricht einer LSM-Differenz um -0,58 Punkte ([95%-KI: -0,91; -0,25]; $p < 0,001$). Hiermit erreichten Patienten im Benralizumab-Arm eine statistisch signifikante Verbesserung des ACQ-6 Scores im Vergleich zum zVT-Arm. Die Patienten waren demnach unter Benralizumab signifikant besser kontrolliert (Tabelle 4-64).

SIROCCO

Die Analyse der *Veränderung des ACQ-6 im Vergleich zur Baseline* anhand von standardisierten Mittelwerten zeigte einen numerischen Vorteil zugunsten des Benralizumab-Arms. Im Benralizumab-Arm erreichten die Patienten eine mittlere Veränderung um -1,46 Punkte, während die Patienten im zVT-Arm nur eine mittlere Veränderung um -1,06 Punkte erreichten. Dies entspricht einer LSM-Differenz um -0,19 ([95%-KI: -0,60; 0,21]; $p = 0,352$). Demnach zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-64).

CALIMA

In der Studie CALIMA zeigte sich für den ACQ-6 Score ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, erreichten eine mittlere Veränderung um -1,71 Punkte, während Patienten im zVT-Arm nur eine mittlere Veränderung um -0,70 Punkten erzielen konnten. Dies entspricht einer LSM-Differenz um -0,79 Punkte ([95%-KI: -1,24; -0,33]; $p < 0,001$). Hiermit zeigt sich für den Benralizumab-Arm eine statistisch signifikante Verbesserung des ACQ-6 Scores im Vergleich zur zVT. Die Patienten waren demnach unter Benralizumab signifikant besser kontrolliert (Tabelle 4-64).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-65: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Veränderung des ACQ-6 zur Baseline

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs- ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MW (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Veränderung des ACQ-6 von der Baseline zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b					
Benra 30 mg Q8W	61/54	2,44 (1,23)	1,22 (1,03)	-1,15 (1,06)	-0,60 [-0,97; -0,22]; 0,002
zVT	48/42	2,79 (0,96)	2,02 (1,04)	-0,80 (1,10)	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, ACQ-6 (Baseline), Region, Visite, Behandlung*Visite.</p> <p>b: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Daten zum Behandlungsende; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [11]</p>					

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Die Analyse der Veränderungen auf der Skala des ACQ-6 anhand von standardisierten Mittelwerten zeigte auch nach Abzug der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, erreichten eine mittlere Veränderung um -1,15 Punkte, während die Patienten im zVT-Arm nur eine mittlere Veränderung um -0,80 Punkte erzielen konnten. Dies entspricht einer LSM-Differenz um -0,60 Punkte ([95%-KI: -0,97; -0,22]; p=0,002). Hiermit zeigte sich für die Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT eine statistisch signifikante Verbesserung des ACQ-6 Scores. Die Patienten waren demnach unter Benralizumab signifikant besser kontrolliert (Tabelle 4-65). Demnach bestätigt die Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der Hauptanalyse.

Responder-Analysen: Verbesserung des ACQ-6**Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6****ZONDA, SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID) sowie Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-6 \leq 0,75$)

Behandlung	N	Responder n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID) zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73	46 (63,0)	1,68 [0,83; 3,41];	1,15 [0,88; 1,51];	0,08 [-0,07; 0,24];
zVT	75	41 (54,7)	0,148	0,304	0,300
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	60	38 (63,3)	2,24 [0,98; 5,12];	1,34 [0,95; 1,88];	0,16 [-0,02; 0,34];
zVT	55	26 (47,3)	0,057	0,091	0,080
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	44	33 (75,0)	3,91 [1,36; 11,22];	1,54 [1,08; 2,18];	0,26 [0,06; 0,46];
zVT	43	21 (48,8)	0,011	0,016	0,009
Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-6 \leq 0,75$) zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73	24 (32,9)	4,19 [1,56; 11,29];	2,74 [1,37; 5,49];	0,21 [0,08; 0,34];
zVT	75	9 (12,0)	0,005	0,004	0,002
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	60	16 (26,7)	1,39 [0,52; 3,74];	1,33 [0,68; 2,62];	0,07 [-0,09; 0,22];
zVT	55	11 (20,0)	0,513	0,403	0,396
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	44	14 (31,8)	4,61 [1,21; 17,60];	2,28 [0,97; 5,38];	0,18 [0,01; 0,35];
zVT	43	6 (14,0)	0,025	0,060	0,042
a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, ACQ-6 (Baseline) und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA als Kovariate OCS-Behandlung (Baseline), berücksichtigt.					
b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.					

Behandlung	N	Responder n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i> ; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i> -Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; OCS: orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i> ; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [11]					

Ein Mittelwert von $\leq 0,75$ beim ACQ-6 steht für ein gut kontrolliertes Asthma, während Werte zwischen 0,75 und $\leq 1,5$ ein teilweise kontrolliertes Asthma und ein Wert von $> 1,5$ ein nicht kontrolliertes Asthma wiedergeben. Patienten mit einem ACQ $> 1,5$ werden alternativ auch als unzureichend kontrolliert bezeichnet. Das ideale Therapieziel stellt jedoch das Erreichen einer guten Asthmakontrolle dar (ACQ-6 $\leq 0,75$) [35]. Eine Änderung von mindestens 0,5 wird als klinisch relevant angesehen [37]. Kritische Auseinandersetzung und umfassende vergleichende Analysen von 64 randomisierten, kontrollierten Studien zur klinischen Prüfung von Asthmatherapien haben jedoch gezeigt, dass das Erreichen dieser MCID insbesondere dann als kaum erreichbar gilt, wenn der zu prüfende Wirkstoff zusätzlich zu einer bestehenden Erhaltungstherapie mit ICS/LABA verabreicht wird [38]. Vor dem Hintergrund der hier betrachteten Patientenpopulation stellt das Erreichen der MCID von mindestens 0,5 demnach ein ambitioniertes Behandlungsziel dar.

ZONDA

Zusätzlich zur *Veränderung des ACQ-6 zur Baseline* wurde der Anteil von Patienten mit mindestens einer Verbesserung des ACQ-6 Scores um 0,5 Punkte (MCID), sowie der Anteil von Patienten mit guter Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$) zum Behandlungsende analysiert. Bei Betrachtung der MCID von $\geq 0,5$ Punkten liefert die Responder-Analyse für die Studie ZONDA einen numerischen Vorteil für die Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT (63,0% vs. 54,7%; OR [95%-KI]: 1,68 [0,83; 3,41]; p=0,148). Demgegenüber zeigt die Analyse des Anteils der Patienten mit guter Asthmakontrolle zu Behandlungsende einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 4,19 [1,56; 11,29]; p=0,005) zugunsten der Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden (Tabelle 4-66). Die Patienten unter Benralizumab erreichten demnach zum Behandlungsende signifikant häufiger eine gute Asthmakontrolle, als die Patienten des zVT-Arms (32,9% vs. 12,0%). Folglich erreichten Patienten unter Behandlung mit Benralizumab signifikant häufiger eine individuelle, klinisch relevante Verbesserung der Asthmakontrolle als Patienten des zVT-Arms.

SIROCCO

In der Studie SIROCCO liefert die Analyse des Anteils von Patienten, welche eine Verbesserung des ACQ-6 Scores von $\geq 0,5$ Punkten (MCID) erreichen, einen numerischen Vorteil für den Benralizumab-Arm gegenüber dem zVT-Arm (63,3% vs. 47,3%). Für den Anteil von Patienten mit guter Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$) zum Behandlungsende wurde ebenfalls ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Benralizumab (26,7% vs. 20,0%) gezeigt (Tabelle 4-66).

CALIMA

In der Studie CALIMA liefert die Analyse des *Anteils von Patienten, welche eine Verbesserung des ACQ-6 Scores von $\geq 0,5$ Punkten (MCID) erreichen*, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95-KI]: 3,91 [1,36; 11,22]; $p=0,011$). Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden, erreichten damit signifikant häufiger eine individuelle, klinisch bedeutsame Verbesserung ihrer Asthmakontrolle als Patienten im zVT-Arm (75,0% vs. 48,8%). Auch wiesen Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden, zum Behandlungsende signifikant häufiger eine gute Asthmakontrolle (d.h. $ACQ-6 \leq 0,75$) auf, als Patienten im zVT-Arm (31,8% vs. 14,0%). Die dazugehörige Analyse liefert einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 4,61 [1,21; 17,60]; $p=0,025$; Tabelle 4-66). Folglich erreichten Patienten unter Therapie mit Benralizumab signifikant häufiger eine individuelle, klinisch relevante Verbesserung ihrer Asthmakontrolle als Patienten unter Therapie mit der zVT.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-67: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID) sowie Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-6 \leq 0,75$)

Behandlung	N	Responder n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID) zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Benra 30 mg Q8W	61	37 (60,7)	1,77 [0,77; 4,08];	1,12 [0,81; 1,56];	0,06 [-0,12; 0,25];
zVT	48	26 (54,2)	0,180	0,501	0,496
Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-6 \leq 0,75$) zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Benra 30 mg Q8W	61	21 (34,4)	8,18 [1,95; 34,35]; 0,004	3,30 [1,34; 8,12]; 0,009	0,24 [0,09; 0,39]; 0,001
zVT	48	5 (10,4)			
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, ACQ-6 (Baseline).</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>c: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [11]</p>					

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde der Anteil von Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-6 Scores um $\geq 0,5$ Punkte (MCID) sowie der Anteil von Patienten mit guter Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$) zum Behandlungsende analysiert. Bei einer MCID von $\geq 0,5$ Punkten lieferte die Analyse der Studie ZONDA einen numerischen Vorteil für Benralizumab gegenüber dem zVT-Arm (60,7% vs. 54,2%). Demgegenüber zeigte die Analyse des Anteils der Patienten mit guter Asthmakontrolle zum Behandlungsende einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 8,18 [1,95; 34,35]; p=0,004) zugunsten der Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden (Tabelle 4-67). Somit unterstützen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$)**ZONDA, SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$)

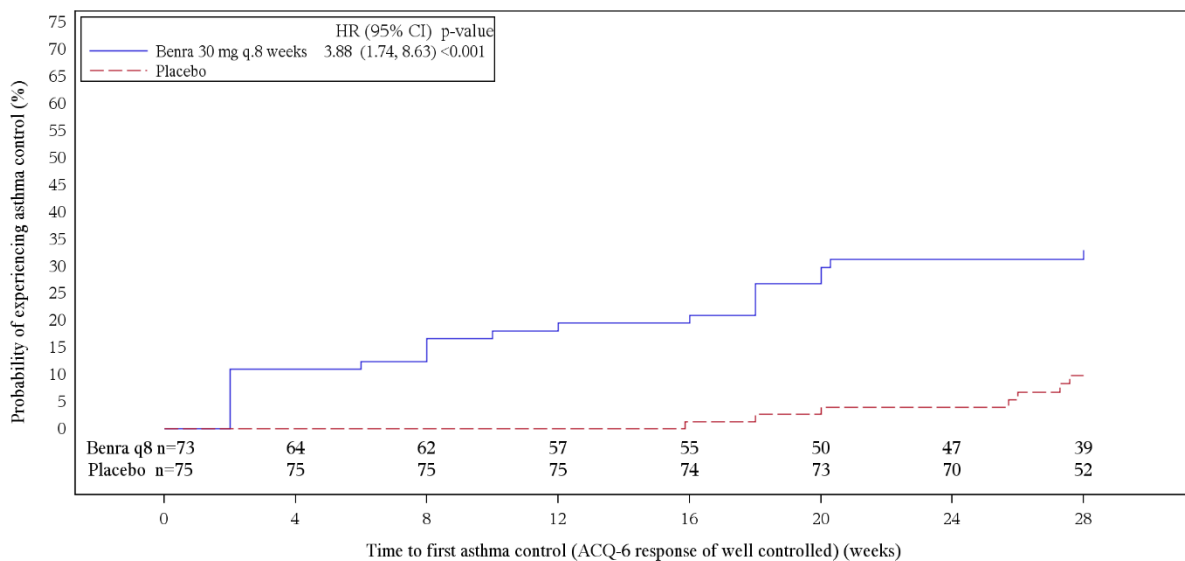
Studie	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^a
Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$)				
ZONDA				
Benra 30 mg Q8W	73	24 (32,9)	n.b.	3,88 [1,74; 8,63]; <0,001
zVT	75	9 (12,0)	n.b.	
SIROCCO				
Benra 30 mg Q8W	60	16 (26,7)	n.b.	1,53 [0,68; 3,46]; 0,303
zVT	55	11 (20,0)	n.b.	
CALIMA				
Benra 30 mg Q8W	44	14 (31,8)	n.b.	5,06 [1,59; 16,13]; 0,006
zVT	43	6 (14,0)	n.b.	
<p>a: Das HR inkl. KI und p-Wert beruht auf einem Cox-<i>Proportional-Hazard</i>-Modell. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariate Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, Baseline ACQ-6 Score, und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA als Kovariate OCS-Behandlung (Baseline), berücksichtigt. Ein HR >1 zeigt einen Vorteil für Benralizumab an.</p> <p>ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [11]</p>				

Ergänzend zum Endpunkt *Veränderung des ACQ-6 zur Baseline* wurde eine post-hoc Analyse durchgeführt, um die *Zeit bis zum Erreichen einer stabilen, guten Asthmakontrolle* zu ermitteln. Die mediane *Zeit bis zum Erreichen einer stabilen, guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$)* konnte aufgrund der geringen Ereignisraten nicht bestimmt werden. Basierend auf einem *Cox-Proportional-Hazard-Modell* und der *Kaplan-Meier-Methode* wurde die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$) im jeweiligen Behandlungszeitraum ermittelt.

ZONDA

Im Benralizumab-Arm erreichten im 28-wöchigen Behandlungszeitraum 32,9% der Patienten einen ACQ-6 Score von dauerhaft $\leq 0,75$, während dies nur 12,0% der Patienten im zVT-Arm zum Behandlungsende erreichen konnten. Demnach zeigte sich für die Patienten unter Behandlung mit Benralizumab eine statistisch signifikante und fast viermal höhere Wahrscheinlichkeit im betrachteten Behandlungszeitraum eine dauerhaft gute Asthmakontrolle zu erreichen (HR [95%-KI]: 3,88 [1,74; 8,63]; $p < 0,001$; Tabelle 4-68).

Zudem zeigt Abbildung 4-22 eine frühe Trennung der Behandlungsgruppen. Durch die Auftrennung der Kurven im Studienverlauf, lässt sich ein ansteigender Vorteil der Behandlung mit Benralizumab gegenüber der zVT erkennen, wodurch die bereits gezeigten Analysen unterstützt werden.



Quelle: [11]

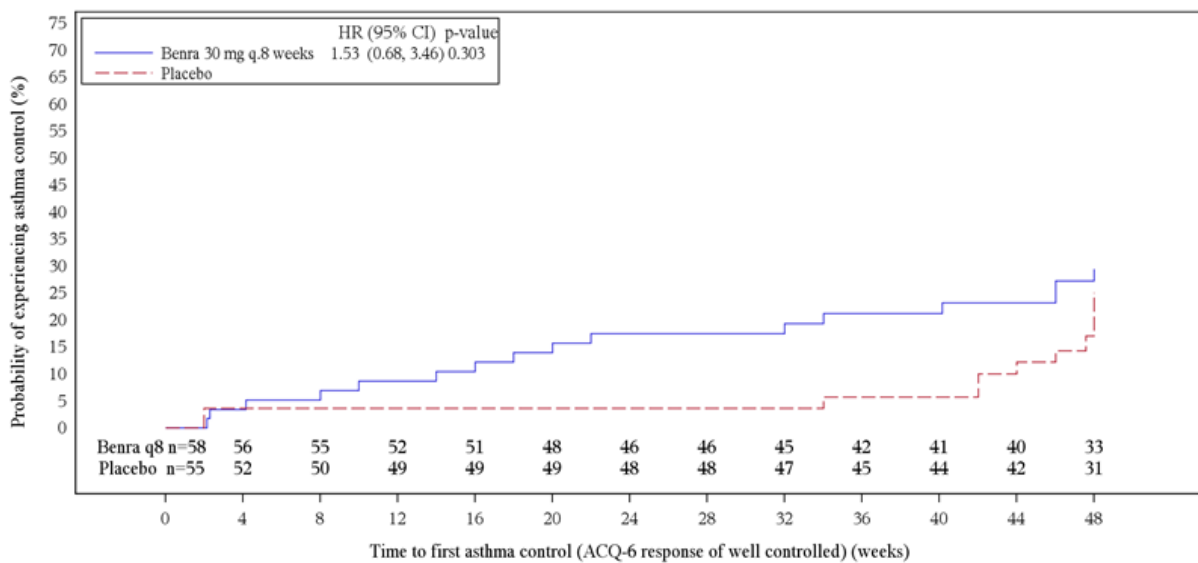
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Studie ZONDA

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: *Hazard Ratio*, n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen

SIROCCO

In der Studie SIROCCO erreichten im Benralizumab-Arm 26,7% der Patienten einen ACQ-6 Score von dauerhaft $\leq 0,75$, während dies nur von 20,0% der Patienten im zVT-Arm erreicht wurde. Aus diesem numerischen Vorteil zugunsten von Benralizumab ergibt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer dauerhaft guten Asthmakontrolle im Behandlungszeitraum (Tabelle 4-68).

Abbildung 4-23 zeigt zum Behandlungsende keine wesentliche Trennung der Behandlungsgruppen.



Quelle: [11]

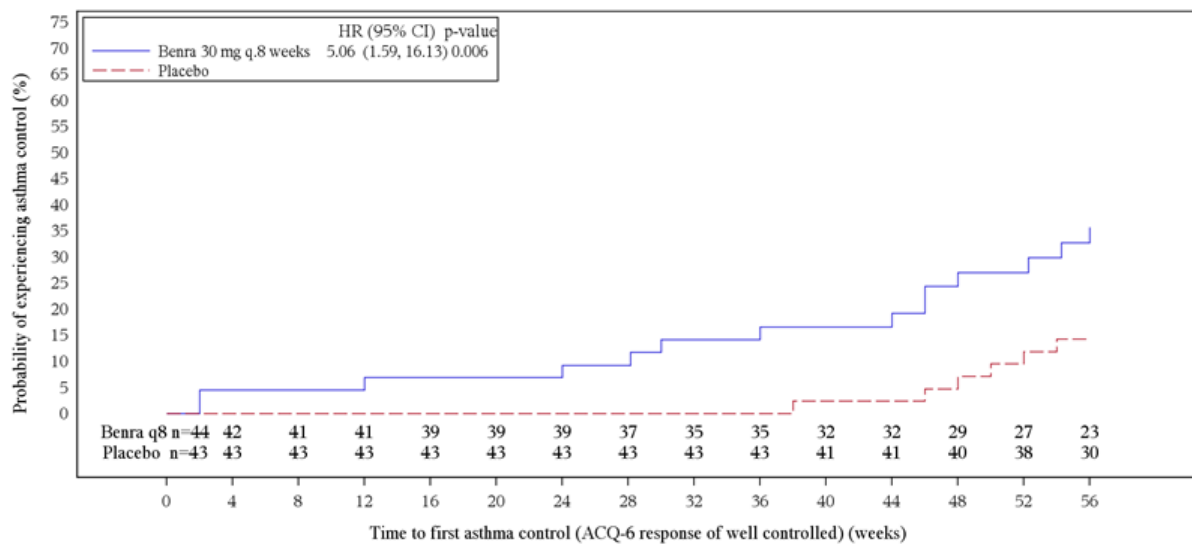
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Studie SIROCCO

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: *Hazard Ratio*, n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen

CALIMA

In der Studie CALIMA erreichten im Benralizumab-Arm 31,8% der Patienten einen ACQ-6 Score von dauerhaft $\leq 0,75$, während dies nur von 14,0% der Patienten im zVT-Arm erreicht wurde. Demnach zeigte sich für die Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, eine statistisch signifikante und fünfmal höhere Wahrscheinlichkeit im betrachteten Behandlungszeitraum eine dauerhaft gute Asthmakontrolle zu erreichen, als für Patienten mit Behandlung nach zVT (HR [95%-KI]: 5,06 [1,59; 16,13]; $p=0,006$; Tabelle 4-68).

Zudem zeigt Abbildung 4-24 eine frühe und deutliche Trennung der Behandlungsgruppen. Hierdurch lässt sich ein ansteigender Vorteil von Benralizumab gegenüber der zVT erkennen, wodurch die bereits gezeigten Analysen unterstützt werden.



Quelle: [11]

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit (Wochen) bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Studie CALIMA

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; HR: *Hazard Ratio*, n: Anzahl Studienteilnehmer unter Risiko in der mITT-Population; Q8weeks: einmal alle 8 Wochen

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-69: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 ≤0,75)

Studie	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert ^a
Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 ≤0,75)				
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b				
Benra 30 mg Q8W	61	21 (34,4)	n.b.	4,93 [1,73; 14,03]; 0,003
zVT	48	5 (10,4)	n.b.	
<p>a: Das HR inkl. KI und p-Wert beruht auf einem <i>Cox-Proportional-Hazard-Modell</i>. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariate Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten und Baseline ACQ-6 Score berücksichtigt. Ein HR >1 zeigt einen Vorteil für Benralizumab an.</p> <p>b: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [11]</p>				

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

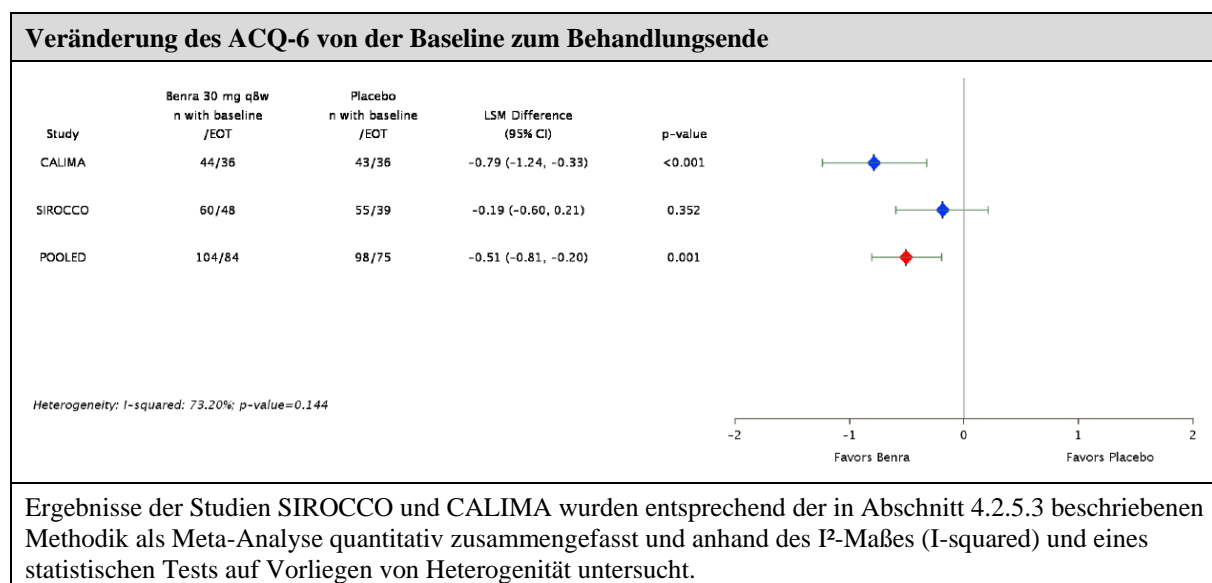
Ergänzend zum Endpunkt *Veränderung des ACQ-6 Scores zur Baseline* wurde auch für die Sensitivitätsanalyse eine post-hoc Analyse durchgeführt, um die *Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle* zu ermitteln. Die mediane *Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle* ($ACQ-6 \leq 0,75$) konnte aufgrund der geringen Ereignisraten nicht bestimmt werden. Basierend auf einem *Cox-Proportional-Hazard-Modell* und der Kaplan-Meier-Methode wurde die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer dauerhaft guten Asthmakontrolle ($ACQ-6 \leq 0,75$) im Behandlungszeitraum ermittelt.

Im Benralizumab-Arm erreichten im 28-wöchigen Behandlungszeitraum 34,4% der Patienten einen ACQ-6 Score von $\leq 0,75$, während nur 10,4% der Patienten im zVT-Arm eine gute Asthmakontrolle per definitionem erreichen konnten. Demnach zeigte sich für die Patienten im Benralizumab-Arm eine statistisch signifikante und fast fünfmal höhere Wahrscheinlichkeit im betrachteten Behandlungszeitraum eine gute Asthmakontrolle zu erreichen (HR [95%-KI]: 4,93 [1,73; 14,03]; $p=0,003$; Tabelle 4-69). Folglich bestätigten die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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

Veränderung des ACQ-6 zur Baseline

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-6 aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des ACQ-6 zur Baseline



Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst und anhand des I^2 -Maßes (I-squared) und eines statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität untersucht.

Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Berücksichtigung der Kovariate Studie, Behandlungsgruppe, ACQ-6 (Baseline), Region, OCS-Behandlung (Baseline), Visite, Behandlung*Visite.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; EOT: Studienende; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LSM: *Least Square Means*; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Daten zur Baseline bzw. zum Behandlungsende; NC: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [11, 17]

In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *Asthmakontrolle anhand ACQ-6* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

Die Erhebung des ACQ-6 dient der Bewertung der Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot, Keuchen) sowie zur Erhebung der Einnahme von Notfallmedikationen. Ein Mittelwert von $\leq 0,75$ steht für ein gut kontrolliertes Asthma. Werte zwischen 0,75 und $\leq 1,5$ stehen für ein teilweise kontrolliertes Asthma. Ein Wert von $> 1,5$ zeigt ein unzureichend kontrolliertes Asthma an [35]. Veränderungen von 0,5 werden als klinisch relevant angesehen [37]. Eine Reduktion des Mittelwertes entspricht einer Verbesserung der Asthmakontrolle.

Es findet sich bzgl. der Analyse der *Veränderung des ACQ-6 zur Baseline* kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=73,20\%$; $p\text{-Wert}=0,144$), was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54].

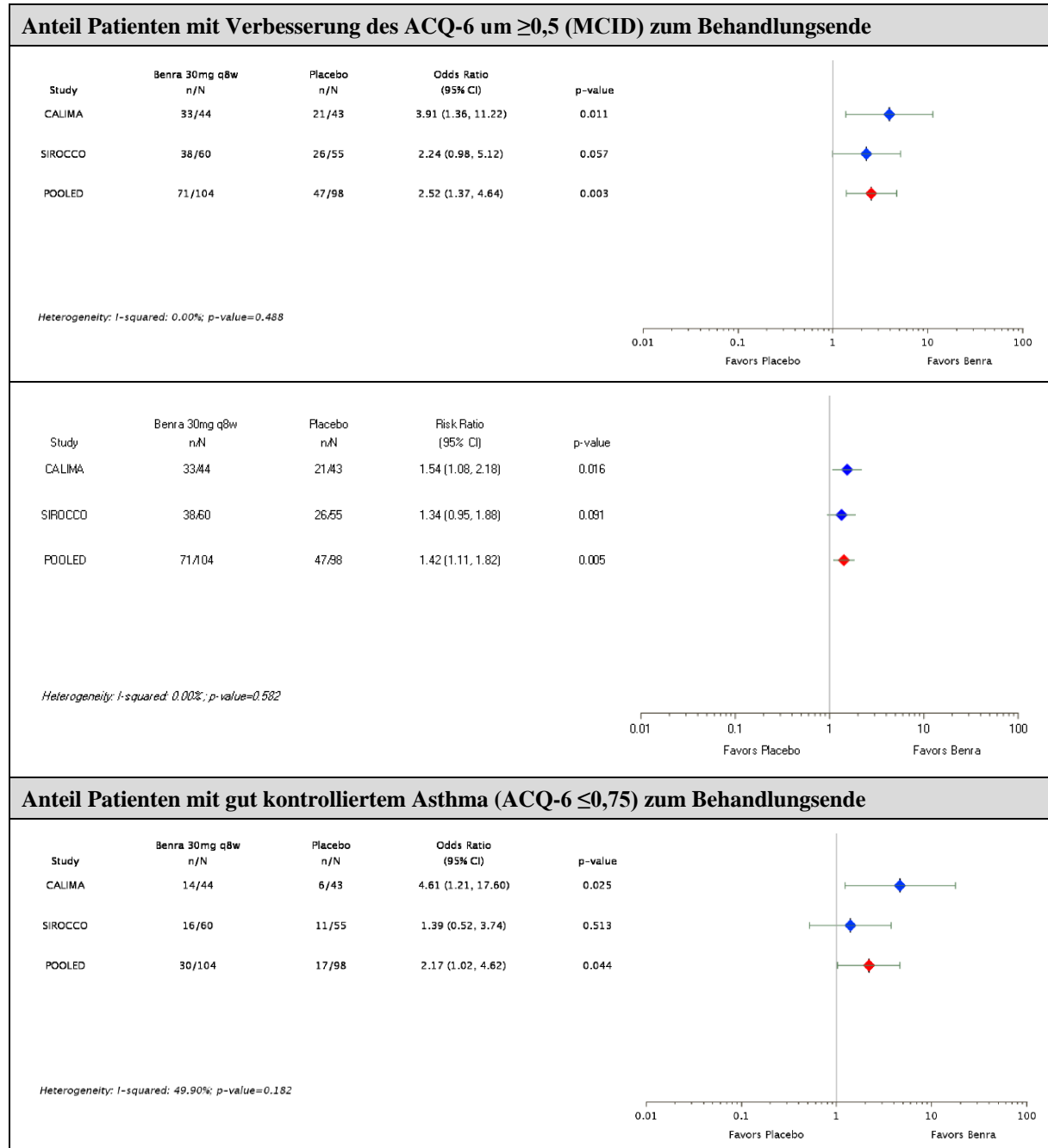
Die Analyse der Veränderungen auf der Skala des ACQ-6 anhand von standardisierten Mittelwerten zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-70). Es zeigte sich eine LSM-Differenz um -0,51 Punkte ($[95\% \text{-KI: } -0,81; -0,20]$; $p < 0,001$) zugunsten der Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden.

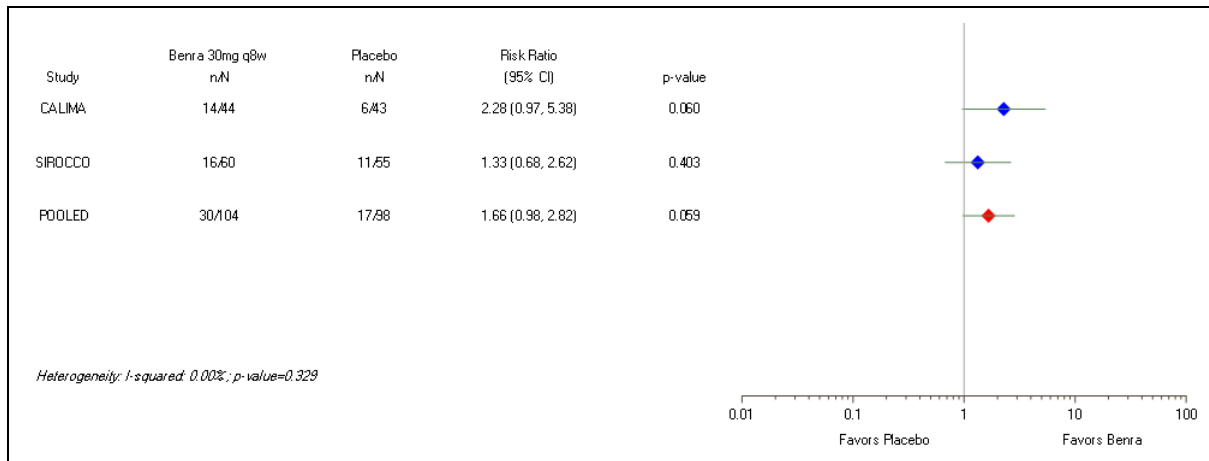
Dies bedeutet, dass die Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten unter Behandlung mit der zVT, eine bedeutsame Verbesserung ihrer Asthmakontrolle erreichen konnten.

Responder-Analysen: Verbesserung des ACQ-6

Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-6 aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID) und Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-6 \leq 0,75$)





Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst und anhand des I^2 -Maßes (I-squared) und eines statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität untersucht.

Die Berechnung des *Odds Ratio* beruht auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, ACQ-6 Score (Baseline) sowie OCS-Behandlung (Baseline). Die Berechnung des relativen Risikos inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [11, 17]

In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *Asthmakontrolle anhand ACQ-6* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

Die Erhebung des ACQ-6 dient der Bewertung der Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot, Keuchen) sowie zur Erhebung der Einnahme von Notfallmedikationen. Ein Mittelwert von $\leq 0,75$ steht für ein gut kontrolliertes Asthma. Werte zwischen 0,75 und $\leq 1,5$ stehen für ein teilweise kontrolliertes Asthma. Ein Wert von $> 1,5$ zeigt ein unzureichend kontrolliertes Asthma an [35]. Veränderungen von 0,5 werden als klinisch relevant angesehen [37]. Eine Reduktion des Mittelwertes entspricht einer Verbesserung der Asthmakontrolle.

Es findet sich bzgl. des *Anteils von Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um eine MCID von $\geq 0,5$* ($I^2=0,00\%$; p-Wert=0,488) sowie für den *Anteil von Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 $\leq 0,75$) zum Behandlungsende* ($I^2=49,90\%$; p-Wert=0,182) kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54].

Bei einer MCID von $\geq 0,5$ Punkten liefert die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95-KI]: 2,52 [1,37; 4,64]; $p=0,003$) zugunsten der Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden. Hierbei zeigt sich eine klinisch bedeutsame Verbesserung der individuellen Asthmakontrolle bei 71 von 104 Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, im Vergleich zu nur 47 von 98 Patienten der Kontrollgruppe. Auch zeigte sich bei Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden, zum Behandlungsende signifikant häufiger (30 von 104 Patienten vs. 17 von 98 Patienten) eine gute Asthmakontrolle (d.h. $ACQ-6 \leq 0,75$), als bei Patienten im zVT-Arm (OR [95%-KI]: 2,17 [1,02; 4,62]; $p=0,044$; Tabelle 4-71).

Dies bedeutet, dass die Therapie mit Benralizumab gegenüber der zVT eine deutliche Verbesserung der individuellen Asthmakontrolle mittels des ACQ-6 ermöglicht.

Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle ($ACQ-6 \leq 0,75$)

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Asthmakontrolle anhand ACQ-6 aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle

Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle				
Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
CALIMA	14/44	6/43	5.06 (1.59, 16.13)	0.006
SIROCCO	16/60	11/55	1.53 (0.68, 3.46)	0.303
POOLED	30/104	17/98	2.36 (1.26, 4.43)	0.008

Heterogeneity: I-squared: 63.50%; p-value=0.109

0.01 0.1 1 10 100
Favors Placebo Favors Benra

Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst und anhand des I^2 -Maßes (I-squared) und eines statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität untersucht.

Die Berechnung des *Hazard Ratio* beruht auf einem *Cox-Proportional-Hazard*-Modell einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, Baseline ACQ-6 sowie OCS-Behandlung (Baseline). Ein *Hazard Ratio* >1 zeigt einen Vorteil für Benralizumab an.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [11, 17]

In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *Asthmakontrolle anhand ACQ-6* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

Die Erhebung des ACQ-6 dient der Bewertung der Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen (nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot, Keuchen) sowie zur Erhebung der Einnahme von Notfallmedikationen.

Es findet sich bzgl. der *Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$)* ($I^2=63,50\%$; p-Wert=0,109) kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54].

Im Benralizumab-Arm erreichten im Behandlungszeitraum 30 von 104 Patienten einen ACQ-6 Score von dauerhaft $\leq 0,75$, während dies nur 17 von 98 Patienten im zVT-Arm erreichten. Demnach zeigte sich für die Patienten im Benralizumab-Arm eine statistisch signifikante und zweimal höhere Wahrscheinlichkeit im betrachteten Behandlungszeitraum eine dauerhaft gute Asthmakontrolle zu erreichen (HR [95%-KI]: 2,36 [1,26; 4,43]; p=0,008; Tabelle 4-72).

Zusammenfassend betrachtet zeigt die Auswertung für den Endpunkt *Asthmakontrolle anhand ACQ-6* mittels *Time-to-Event-Analyse*, dass die Therapie mit Benralizumab gegenüber der zVT eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine schnelle und dauerhafte Asthmakontrolle bewirkt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen. Für die Meta-Analyse der Studien SIROCCO und CALIMA gelten zudem die gleichen Aspekte, wie für die Einzelstudien.

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 Asthmasymptome anhand Patiententagebuch – RCT

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Asthmasymptomen anhand Patiententagebuch

Studie	Operationalisierung
ZONDA	<p><u>Definition:</u> Die Erfassung der Asthmasymptome mittels des Patiententagebuches lässt Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand des Patienten zu. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes wird durch eine Abnahme der Symptome gezeigt.</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Mittels des Patiententagebuches werden die Asthmasymptome, der Gebrauch von SABA als Notfallmedikation sowie der Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthmasymptomen erfasst.</p> <p><i>Asthmasymptome:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Erhebung der Asthmasymptome erfolgt täglich morgens und nachts ausgehend von Woche -1 (Visite 1 - Einschluss) bis Woche 28 (Visite 14 - Studienende) sowie bei Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation. • Die Erhebung am Morgen (Tagzeit) ist definiert als Zeitraum zwischen der Messung der Lungenfunktion am Morgen und der Messung der Lungenfunktion am Abend. Die Erhebung in der Nacht (Nachtzeit) ist definiert als Zeitraum zwischen der Lungenfunktionsmessung am Abend (zur Schlafenszeit) und der Lungenfunktionsmessung am Morgen. • Der Patient stuft die Schwere der Symptome anhand einer 4-Punkteskala von 0 (keine Symptome) bis 3 (schwere Symptome) ein. <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Bedeutung der Antworten ist abhängig vom Erhebungszeitpunkt. Dabei bedeutet die Antwortmöglichkeit 3 am Morgen, dass der Patient aufgrund von Asthma nicht schlafen kann. Abends bedeutet die Antwortmöglichkeit 3, dass der Patient seine normalen Aktivitäten aufgrund von Asthma nicht ausführen kann. Die Antwortmöglichkeit 0 zeigt an, dass keine Asthmasymptome vorliegen. ○ Das Gesamtergebnis kann zwischen 0 und 6 liegen. Eine Abnahme des Ergebnisses zeigt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten an. • Ein symptomfreier Tag ist definiert als eine 24-stündige Periode, während des Behandlungszeitraumes, in der der Patient keine Asthmasymptome, also einen Score von 0, berichtet hatte. Der Anteil symptomfreier Tage berechnet sich aus der Zahl der symptomfreien Tage pro Patient geteilt durch die Gesamtzahl von Tagen mit ausgefülltem Patiententagebuch während der Behandlungszeit. <p><i>Notfallmedikation:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Erhebung des Gebrauchs von SABA als Notfallmedikation erfolgt 2-mal täglich. Die Erfassung der Anzahl der zwischen den Lungenfunktionsmessungen am Morgen und am Abend eingenommenen Hübe erfolgt am Abend. Die Anzahl der zwischen den Lungenfunktionsmessungen am Abend und am Morgen (nachts) eingenommenen Hübe wird am folgenden Morgen erfasst. <p><i>Nächtliches Erwachen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das nächtliche Erwachen aufgrund von Asthma wird durch den Patienten im Tagebuch jeden Morgen durch die Beantwortung der Frage ob er/sie während der Nacht aufgrund von Asthmasymptomen erwachte („ja“ oder „nein“) beantwortet.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Der Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma berechnet sich aus der Anzahl an Nächten mit Erwachen geteilt durch die Anzahl an Nächten mit diesbezüglich ausgefülltem Patiententagebuch. <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum ○ Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline ○ Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline ○ Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline ○ Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline
SIROCCO	<p><u>Definition:</u> Die Erfassung der Asthmasymptome mittels des Patiententagebuches lässt Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand des Patienten zu. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes wird durch eine Abnahme der Symptome gezeigt.</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Mittels des Patiententagebuches werden die Asthmasymptome, der Gebrauch von SABA als Notfallmedikation sowie der Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthmasymptomen erfasst.</p> <p><u>Asthmasymptome:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Erhebung der Asthmasymptome erfolgt täglich morgens und abends ausgehend von Woche -3 (Visite 2) bis Studienende^a sowie bei Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation. • Die Erhebung am Morgen (Tagzeit) ist definiert als Zeitraum zwischen der Messung der Lungenfunktion am Morgen und der Messung der Lungenfunktion am Abend. Die Erhebung in der Nacht (Nachtzeit) ist definiert als Zeitraum zwischen der Lungenfunktionsmessung am Abend (zur Schlafenszeit) und der Lungenfunktionsmessung am Morgen. • Der Patient stuft die Schwere der Symptome anhand einer 4-Punkteskala von 0 (keine Symptome) bis 3 (schwere Symptome) ein. <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Bedeutung der Antworten ist abhängig vom Erhebungszeitpunkt. Dabei bedeutet die Antwortmöglichkeit 3 am Morgen, dass der Patient aufgrund von Asthma nicht schlafen kann. Abends bedeutet die Antwortmöglichkeit 3, dass der Patient seine normalen Aktivitäten aufgrund von Asthma nicht ausführen kann. Die Antwortmöglichkeit 0 zeigt an, dass keine Asthmasymptome vorliegen. ○ Das Gesamtergebnis kann zwischen 0 und 6 liegen. Eine Abnahme des Ergebnisses zeigt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten • Ein symptomfreier Tag ist definiert als eine 24-stündige Periode, während des Behandlungszeitraumes, in der der Patient keine Asthmasymptome, also einen Score von 0, berichtet hatte. Der Anteil symptomfreier Tage berechnet sich aus der Zahl der symptomfreien Tage pro Patient geteilt durch die Gesamtzahl von Tagen mit ausgefülltem Patiententagebuch während der Behandlungszeit. <p><u>Notfallmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Erhebung des Gebrauchs von SABA als Notfallmedikation erfolgt 2-mal täglich. Die Erfassung der Anzahl der zwischen den Lungenfunktionsmessungen am Morgen und am Abend eingenommenen Hübe erfolgt am Abend. Die Anzahl der zwischen den Lungenfunktionsmessungen am Abend und am Morgen (nachts) eingenommenen Hübe wird am folgenden Morgen erfasst.

Studie	Operationalisierung
	<p><i>Nächtliches Erwachen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das nächtliche Erwachen aufgrund von Asthma wird durch den Patienten im Tagebuch jeden Morgen durch die Beantwortung der Fragen ob er/sie während der Nacht aufgrund von Asthmasymptomen erwachte mit „ja“ oder „nein“ beantwortet. • Der Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma berechnet sich aus der Anzahl an Nächten mit Erwachen geteilt durch die Anzahl an Nächten mit diesbezüglich ausgefülltem Patiententagebuch. <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum ○ Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline ○ Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline ○ Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline ○ Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline
CALIMA	Siehe Operationalisierung SIROCCO.
<p>a: Woche 48 SIROCCO, Woche 56 CALIMA. SABA: Kurzwirksamer Beta-Agonist Quelle: [20, 32, 33, 67, 70, 74]</p>	

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

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

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch 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
ZONDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIROCCO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CALIMA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ZONDA

Für die Studie ZONDA liegt ein randomisiertes Studiendesign vor, wobei die Randomisierung der Teilnehmer mittels eines IWRS/IVRS erfolgte. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Endpunkterheber als auch die Studienteilnehmer waren verblindet. Sämtliche Parameter mit Bezug zum Endpunkt *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch* wurden mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuches erfasst und vom Patienten eigenständig beurteilt. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch* als niedrig eingestuft werden.

SIROCCO

Die Teilnehmer der Studie SIROCCO wurden mittels eines IWRS/IVRS randomisiert und waren ebenso wie die behandelnden Personen verblindet. Sämtliche Parameter mit Bezug zum Endpunkt *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch* wurden mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuches erfasst und vom Patienten eigenständig beurteilt. Die Analyse der Daten erfolgt nach dem ITT-Prinzip. Die Ergebnisse zum Endpunkt wurden unabhängig und der Patientenfluss nachvollziehbar dargestellt. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch* als niedrig eingestuft werden.

CALIMA

Die Studie CALIMA wurde in einem randomisierten Studiendesign durchgeführt. Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Sowohl die Teilnehmer als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Sämtliche Parameter mit Bezug zum Endpunkt *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch* wurden mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuches erfasst und vom Patienten eigenständig beurteilt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Ergebnisse zum Endpunkt wurden unabhängig dargestellt. Der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch* als niedrig eingestuft werden.

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

Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum

ZONDA, SIROCCO und CALIMA

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum

Behandlung	N	Patienten mit symptomfreien Tagen n (%)	Anteil symptomfreier Tage MW (SD)	LSM-Differenz [95%-KI]; p-Wert ^a
Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum				
ZONDA				
Benra 30 mg Q8W	73	34 (46,6)	0,24 (0,38)	0,13 [0,03; 0,22]; 0,012
zVT	75	35 (46,7)	0,14 (0,24)	
SIROCCO				
Benra 30 mg Q8W	60	33 (55,0)	0,27 (0,36)	0,05 [-0,08; 0,17]; 0,445
zVT	55	31 (56,4)	0,20 (0,28)	
CALIMA				
Benra 30 mg Q8W	44	26 (59,1)	0,31 (0,39)	0,19 [0,06; 0,32]; 0,006
zVT	43	18 (41,9)	0,14 (0,27)	
<p>a: Die LSM-Differenz inkl. KI und p-Wert beruht auf einem OLS-Modell. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariate Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA als Kovariate OCS-Behandlung (Baseline), eingeschlossen.</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit symptomfreien Tagen; OCS: orales Kortikosteroid; OLS: <i>Ordinary-Least-Squares</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [12]</p>				

ZONDA

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war für den Endpunkt *Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum* statistisch signifikant zugunsten des Benralizumab-Arms. Die LSM-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,13 ([95%-KI: 0,03; 0,22]; p=0,012). Für den Benralizumab-Arm war der Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum mit 24% beinahe doppelt so hoch wie der Anteil symptomfreier Tage im zVT-Arm mit 14% (Tabelle 4-75).

SIROCCO

In der Studie SIROCCO zeigte sich bei Evaluierung des Endpunktes *Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum* ein leichter numerischer Vorteil zugunsten des Benralizumab-Arms mit 27% im Vergleich zu 20% im zVT-Arm. Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt *Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum* beobachtet werden (Tabelle 4-75).

CALIMA

In der Studie CALIMA war der Unterschied im *Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum* zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant unterschiedlich und zugunsten des Benralizumab-Arms. Die LSM-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,19 ([95%-KI: 0,06; 0,32]; p=0,006). Für den Benralizumab-Arm war der *Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum* mit 31% mehr als doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe mit 14% (Tabelle 4-75).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-76: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum

Behandlung	N	Patienten mit symptomfreien Tagen n (%)	Anteil symptomfreier Tage MW (SD)	LSM-Differenz [95%-KI]; p-Wert ^a
Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum				
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b				
Benra 30 mg Q8W	61	27 (44,3)	0,25 (0,39)	0,17 [0,06; 0,29]; 0,003
zVT	48	19 (39,6)	0,10 (0,19)	
<p>a: Die LSM-Differenz inkl. KI und p-Wert beruht auf einem OLS-Modell einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten.</p> <p>b: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit symptomfreien Tagen; OLS: <i>Ordinary-Least-Squares</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [12]</p>				

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Auch nach Abzug der Patienten mit Protokollabweichungen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Anteil symptomfreier Tage zugunsten des Benralizumab-Arms. Die LSM-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,17 ([95%-KI: 0,06; 0,29]; p=0,003). Für den Benralizumab-Arm war der *Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum* mit 25% beinahe doppelt so hoch wie der Anteil symptomfreier Tage im zVT-Arm mit zehn Prozent (Tabelle 4-76).

Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline**ZONDA, SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline (Hübe pro Tag)

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation von der Baseline zum Behandlungsende (Hübe pro Tag)					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73/68	4,30 (5,62)	1,79 (3,05)	-2,58 (4,36)	-1,41 [-2,47; -0,35]; 0,010
zVT	75/67	4,05 (5,43)	2,90 (5,58)	-1,07 (2,86)	
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	60/47	4,97 (4,50)	2,35 (3,79)	-2,67 (4,15)	-0,57 [-1,86; 0,73]; 0,391
zVT	55/41	5,14 (4,62)	2,72 (4,93)	-2,10 (3,76)	
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	44/34	4,97 (4,15)	1,65 (2,80)	-3,65 (3,67)	-2,00 [-3,25; -0,75]; 0,002
zVT	43/35	5,23 (5,88)	4,26 (5,58)	-1,53 (4,63)	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariate Behandlungsgruppe, Einsatz von Notfallmedikation (Baseline), Region, Visite, Behandlung*Visite und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA als Kovariate OCS-Behandlung (Baseline), eingeschlossen.</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse (Studienteilnehmer mit fehlenden Werten zum Behandlungsende wurden von der Analyse ausgeschlossen); OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [12]</p>					

ZONDA

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation im Vergleich zur Baseline zugunsten des Benralizumab-Arms. Im Benralizumab-Arm wurde eine mittlere Reduktion um -2,58 Hübe/Tag erreicht. Demgegenüber steht eine mittlere Reduktion von nur -1,07 Hübe/Tag im zVT-Arm. Die LSM-Differenz betrug -1,41 Hübe/Tag ([95%-KI: -2,47; -0,35]; p=0,010; Tabelle 4-77).

SIROCCO

Für die Studie SIROCCO wurde ein numerischer Vorteil mit einer LSM-Differenz um -0,57 Hübe/Tag ([95%-KI: -1,86; 0,73]; p=0,391), jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, ermittelt (Tabelle 4-77).

CALIMA

In der Studie CALIMA zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen. Im Benralizumab-Arm wurde eine mittlere Reduktion um -3,65 Hübe/Tag erreicht. Demgegenüber steht eine mittlere Reduktion von nur -1,53 Hübe/Tag in der Kontrollgruppe. Die LSM-Differenz betrug -2,00 Hübe/Tag ([95%-KI: -3,25; -0,75]; p=0,002; Tabelle 4-77).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-78: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation von der Baseline zum Behandlungsende (Hübe pro Tag)					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b					
Benra 30 mg Q8W	61/56	3,89 (5,51)	1,69 (3,23)	-2,25 (3,85)	-1,01 [-2,23; 0,21]; 0,104
zVT	48/41	4,29 (5,67)	2,85 (5,79)	-1,36 (2,88)	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Einsatz von Notfallmedikation (Baseline), Region, Visite, Behandlung*Visite.</p> <p>b: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse (Studienteilnehmer mit fehlenden Werten zum Behandlungsende wurden von der Analyse ausgeschlossen); Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [12]</p>					

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse mit Abzug der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) wurde im Benralizumab-Arm ebenfalls ein geringerer Einsatz von Notfallmedikation beobachtet, als im zVT-Arm. Im Gegensatz zur Hauptanalyse der Studie ZONDA zeigte sich hierbei jedoch lediglich ein numerischer Vorteil. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnte im Rahmen der Analyse nach Ausschluss der Protokollabweicher, höchstwahrscheinlich aufgrund der kleinen Stichprobe, nicht erreicht werden (Tabelle 4-78).

Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline**ZONDA, SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Veränderung des Gesamtscores der Asthmasymptome von der Baseline zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73/68	2,34 (1,09)	1,60 (1,26)	-0,77 (1,03)	-0,18 [-0,51; 0,15]; 0,281
zVT	75/67	2,43 (0,99)	1,89 (1,06)	-0,58 (1,03)	
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	60/47	2,77 (1,03)	1,57 (1,26)	-1,28 (1,29)	-0,14 [-0,57; 0,29]; 0,514
zVT	55/41	2,58 (1,08)	1,48 (1,03)	-1,05 (1,25)	
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	44/34	2,83 (1,11)	1,39 (1,29)	-1,61 (1,14)	-0,66 [-1,08; -0,24]; 0,002
zVT	43/35	2,91 (0,87)	2,04 (1,26)	-0,89 (1,10)	
Veränderung des Tagesscores der Asthmasymptome von der Baseline zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73/69	1,26 (0,56)	0,82 (0,65)	-0,44 (0,52)	-0,12 [-0,29; 0,06]; 0,182
zVT	75/69	1,32 (0,51)	1,02 (0,58)	-0,32 (0,57)	
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	60/51	1,48 (0,51)	0,84 (0,59)	-0,65 (0,66)	-0,11 [-0,33; 0,11]; 0,320
zVT	55/41	1,35 (0,54)	0,82 (0,56)	-0,51 (0,68)	

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	44/36	1,48 (0,56)	0,71 (0,64)	-0,88 (0,64)	-0,42 [-0,65; -0,19]; <0,001
zVT	43/36	1,57 (0,49)	1,14 (0,69)	-0,39 (0,59)	
Veränderung des Nachtscores der Asthmasymptome von der Baseline zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73/68	1,09 (0,56)	0,77 (0,63)	-0,34 (0,54)	-0,06 [-0,23; 0,11]; 0,458
zVT	75/67	1,11 (0,56)	0,85 (0,56)	-0,27 (0,54)	
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	60/49	1,29 (0,59)	0,72 (0,66)	-0,58 (0,67)	-0,03 [-0,25; 0,18]; 0,750
zVT	55/42	1,23 (0,62)	0,67 (0,54)	-0,52 (0,64)	
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	44/36	1,34 (0,59)	0,65 (0,66)	-0,77 (0,54)	-0,28 [-0,49; -0,06]; 0,011
zVT	43/38	1,35 (0,50)	0,92 (0,67)	-0,47 (0,59)	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariate Behandlungsgruppe, Asthmasymptom-Score (Baseline), Region, Visite, Behandlung*Visite und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA als Kovariate OCS-Behandlung (Baseline), eingeschlossen.</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse (Studienteilnehmer mit fehlenden Werten zum Behandlungsende wurden von der Analyse ausgeschlossen); OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [12]</p>					

ZONDA

In der Studie ZONDA wurde im Vergleich zu einer Behandlung mit der zVT hinsichtlich des Endpunktes *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch* gemessen mittels des Asthmasymptom-Scores sowohl für den *Gesamtscore* sowie den *Tages-* und *Nachtscore* ein leichter numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Benralizumab beobachtet. Dieser äußerte sich in einer LSM-Differenz um -0,18 Punkte ([95%-KI: -0,51; 0,15]; p=0,281) für den *Gesamtscore*, um -0,12 Punkte ([95%-KI: -0,29; 0,06]; p=0,182) für den *Tagesscore* und um -0,06 ([95%-KI: -0,23; 0,11]; p=0,458) für den *Nachtscore* (Tabelle 4-79).

SIROCCO

In der Studie SIROCCO wurde im Vergleich zu einer Behandlung mit der zVT hinsichtlich des Endpunktes *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch* gemessen mittels des Asthmasymptom-Scores sowohl für den *Gesamtscore* sowie den *Tages-* und *Nachtscore* ein leichter numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Benralizumab beobachtet. Dieser äußerte sich in einer LSM-Differenz um -0,14 Punkte ([95%-KI: -0,57; 0,29]; p=0,514) für den *Gesamtscore*, um -0,11 Punkte ([95%-KI: -0,33; 0,11]; p=0,320) für den *Tagesscore* und um -0,03 Punkte ([95%-KI: -0,25; 0,18]; p=0,750) für den *Nachtscore* (Tabelle 4-79).

CALIMA

In der Studie CALIMA zeigte sich bzgl. der *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch* gemessen mittels des Asthmasymptom-Scores ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Benralizumab. Für den *Gesamtscore* zeigte sich im Benralizumab-Arm eine mittlere Veränderung um -1,61 Punkte und in der Kontrollgruppe um -0,89 Punkte. Dies entspricht einer LSM-Differenz um -0,66 Punkte ([95%-KI: -1,08; -0,24]; p=0,002). Für den *Tagesscore* zeigte sich im Benralizumab-Arm eine mittlere Veränderung von -0,88 Punkten, während in der Kontrollgruppe eine mittlere Veränderung zur Baseline um -0,39 Punkte berichtet wurde. Dies entspricht einer LSM-Differenz um -0,42 Punkte ([95%-KI: -0,65; -0,19]; p<0,001). Für den *Nachtscore* zeigte sich für den Benralizumab-Arm eine mittlere Veränderung um -0,77 Punkte, für den zVT-Arm hingegen um -0,47 Punkte. Dies entspricht einer mittleren Veränderung zur Baseline um -0,28 Punkte ([95%-KI: -0,49; -0,06]; p=0,011; Tabelle 4-79). Zusammengefasst wurde unter Behandlung mit Benralizumab sowohl insgesamt, als auch bei einer für sich genommenen Betrachtung der Tages- und Nachtzeit im Vergleich zur zVT eine höhere Verbesserung des Asthmasymptom-Scores erreicht.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-80: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Veränderung des Gesamtscores der Asthmasymptome von der Baseline zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b					
Benra 30 mg Q8W	61/56	2,36 (1,12)	1,59 (1,25)	-0,81 (1,05)	-0,16 [-0,57; 0,24]; 0,418
zVT	48/41	2,56 (0,90)	1,96 (0,92)	-0,68 (1,07)	
Veränderung des Tagesscores der Asthmasymptome von der Baseline zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b					
Benra 30 mg Q8W	61/57	1,27 (0,57)	0,80 (0,64)	-0,46 (0,53)	-0,10 [-0,30; 0,11]; 0,366
zVT	48/43	1,40 (0,45)	1,04 (0,54)	-0,39 (0,59)	
Veränderung des Nachtscores der Asthmasymptome von der Baseline zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b					
Benra 30 mg Q8W	61/56	1,10 (0,59)	0,77 (0,63)	-0,35 (0,54)	-0,06 [-0,26; 0,13]; 0,526
zVT	48/41	1,16 (0,52)	0,90 (0,50)	-0,30 (0,53)	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Asthmasymptom-Score (Baseline), Region, Visite, Behandlung*Visite. Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse (Studienteilnehmer mit fehlenden Werten zum Behandlungsende wurden von der Analyse ausgeschlossen); OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [12]</p>					

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Auch nach Abzug der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) konnte weder für den *Gesamtscore*, noch für den *Tages-* oder *Nachtscore* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden (Tabelle 4-80). Dennoch lag für den *Gesamtscore* (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,16 [-0,57; 0,24]; p=0,418), sowie für den *Tages-* (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,10 [-0,30; 0,11]; p=0,366) und den *Nachtscore* (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,06 [-0,26; 0,13]; p=0,526) ein leichter numerischer Vorteil für die Behandlung mit Benralizumab vor.

Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma/-mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline**ZONDA, SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma von der Baseline zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73/68	0,46 (0,40)	0,22 (0,38)	-0,25 (0,32)	-0,02 [-0,12; 0,07]; 0,669
zVT	75/67	0,45 (0,40)	0,20 (0,31)	-0,24 (0,34)	
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	60/49	0,55 (0,41)	0,20 (0,36)	-0,38 (0,40)	0,01 [-0,11; 0,12]; 0,881
zVT	55/42	0,48 (0,38)	0,11 (0,23)	-0,30 (0,34)	
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	44/36	0,60 (0,41)	0,21 (0,38)	-0,43 (0,44)	-0,06 [-0,20; 0,09]; 0,437
zVT	43/38	0,58 (0,39)	0,24 (0,37)	-0,35 (0,44)	

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation von der Baseline zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73/68	0,34 (0,38)	0,14 (0,31)	-0,20 (0,34)	-0,01 [-0,11; 0,08]; 0,752
zVT	75/67	0,30 (0,38)	0,12 (0,25)	-0,19 (0,34)	
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	60/49	0,45 (0,41)	0,17 (0,32)	-0,29 (0,37)	0,07 [-0,03; 0,17]; 0,181
zVT	55/42	0,38 (0,37)	0,06 (0,20)	-0,28 (0,35)	
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	44/36	0,46 (0,41)	0,10 (0,26)	-0,39 (0,44)	-0,12 [-0,25; -0,00]; 0,047
zVT	43/38	0,38 (0,39)	0,20 (0,37)	-0,20 (0,41)	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariate Behandlungsgruppe, Anteil Nächte mit Erwachen aufgrund von Asthma bzw. aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation (Baseline), Region, Visite, Behandlung*Visite und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA als Kovariate OCS-Behandlung (Baseline), eingeschlossen.</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse (Studienteilnehmer mit fehlenden Werten zum Behandlungsende wurden von der Analyse ausgeschlossen); OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [12]</p>					

ZONDA

Für die Studie ZONDA wurde weder für den Endpunkt *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline*, noch für *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 4-81).

SIROCCO

Für die Studie SIROCCO wurde weder für den Endpunkt *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline*, noch für *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 4-81).

CALIMA

In der Studie CALIMA wurde für den Endpunkt *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachsenen aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Benralizumab beobachtet. Hier zeigte sich im Benralizumab-Arm eine mittlere Veränderung um -0,39 Punkte und im zVT-Arm um -0,20 Punkte. Dies entspricht einer LSM-Differenz um -0,12 Punkte ([95%-KI: -0,25; -0,00]; p=0,047; Tabelle 4-81). Für den Endpunkt *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachsenen aufgrund von Asthma zur Baseline* wurde wie in den anderen Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-82: Sensitivitätsanalyse für Ergebnisse für Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachsenen aufgrund von Asthma sowie Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachsenen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs- ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachsenen aufgrund von Asthma von der Baseline zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b					
Benra 30 mg Q8W	61/56	0,44 (0,39)	0,21 (0,38)	-0,23 (0,30)	-0,01 [-0,12, 0,10]; 0,846
zVT	48/41	0,46 (0,41)	0,20 (0,31)	-0,25 (0,32)	
Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachsenen aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation von der Baseline zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b					
Benra 30 mg Q8W	61/56	0,31 (0,36)	0,13 (0,31)	-0,18 (0,31)	0,01 [-0,09, 0,12]; 0,825
zVT	48/41	0,31 (0,38)	0,11 (0,23)	-0,21 (0,32)	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Anteil Nächte mit Erwachsenen aufgrund von Asthma bzw. aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation (Baseline), Region, Visite, Behandlung*Visite.</p> <p>b: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p>					

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i> ; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i> -Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> ; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse (Studienteilnehmer mit fehlenden Werten zum Behandlungsende wurden von der Analyse ausgeschlossen); OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [12]					

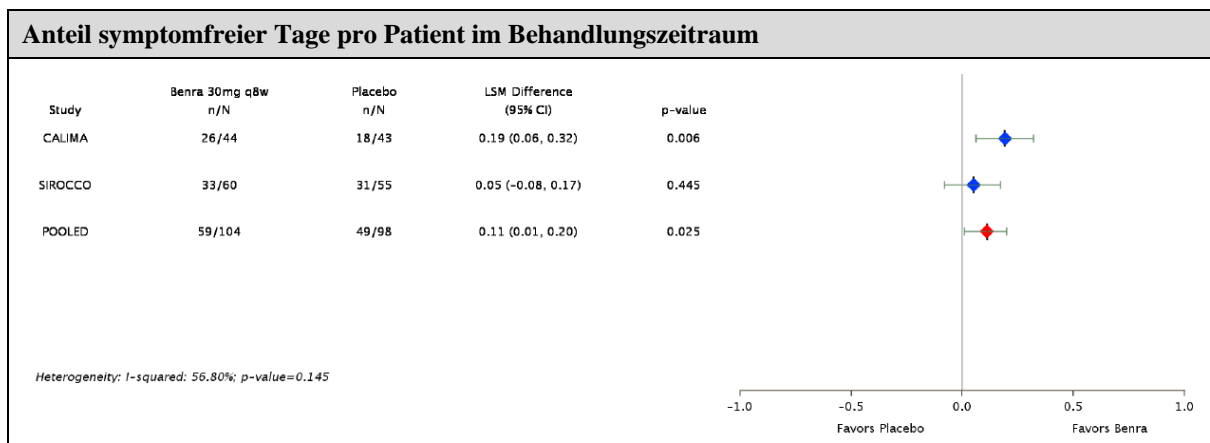
Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Auch nach Abzug der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) konnte weder für den Endpunkt *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline*, noch für die *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden (Tabelle 4-82).

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.

Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Asthmasymptome aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum



Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst und anhand des Maßes I^2 (I-squared) und eines statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität untersucht.

Die Berechnung der LSM-Differenz beruht auf einem OLS-Modell einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, OCS-Behandlung (Baseline), Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LSM: *Least Square Means*; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit symptomfreien Tagen; OCS: orales Kortikosteroid; OLS: *Ordinary-Least-Squares*; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [12, 17]

In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

Die Erhebung der Asthmasymptome anhand des Patiententagebuchs ermöglicht Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand des Patienten. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes wird durch eine Abnahme der Symptome in dieser schwer erkrankten Patientenpopulation gezeigt.

Es findet sich bzgl. des *Anteils symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum* kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=56,80\%$; p-Wert=0,145), was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54].

Insgesamt zeigten 59 von 104 Patienten im Benralizumab-Arm und 49 von 98 Patienten, welche mit der zVT behandelt wurden symptomfreie Tage. Der Unterschied im Anteil symptomfreier Tage zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten des Benralizumab-Arms. Die LSM-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,11 ([95%-KI: 0,01; 0,20]; p=0,025) (Tabelle 4-83).

Dies bedeutet, dass die Therapie mit Benralizumab gegenüber der zVT eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des Anteils symptomfreier Tage zeigt.

Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Asthmasymptome aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline

Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation von der Baseline zum Behandlungsende (Hübe pro Tag)				
Study	Benra 30 mg q8w n with baseline /EOT	Placebo n with baseline /EOT	LSM Difference (95% CI)	p-value
CALIMA	44/34	43/35	-2.00 (-3.25, -0.75)	0.002
SIROCCO	60/47	55/41	-0.57 (-1.86, 0.73)	0.391
POOLED	104/81	98/76	-1.32 (-2.23, -0.42)	0.004

Heterogeneity: I-squared: 58.80%; p-value=0.174

Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst und anhand des Maßes I^2 (I-squared) und eines statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität untersucht.

Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Einsatz von Notfallmedikation (Baseline), OCS-Behandlung (Baseline), Region.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; EOT: Studienende; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LSM: *Least Square Means*; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer zur Baseline bzw. zum Behandlungsende; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [12, 17]

In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

Es findet sich bzgl. *Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikationen zur Baseline* kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=58,80\%$; p-Wert=0,174), was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54].

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigten für die *Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline* einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen den Gruppen. Die LSM-Differenz betrug -1,32 Hübe/Tag ([95%-KI: -2,23; -0,42]; p=0,004; Tabelle 4-84).

Dies bedeutet, dass die Therapie mit Benralizumab gegenüber der zVT eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich der Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikationen zur Baseline zeigt.

Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Asthmasymptome aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline

Veränderung des Gesamtscores der Asthmasymptome von der Baseline zum Behandlungsende				
Study	Benra 30 mg q8w n with baseline /EOT	Placebo n with baseline /EOT	LSM Difference (95% CI)	p-value
CALIMA	44/34	43/35	-0.66 (-1.08, -0.24)	0.002
SIROCCO	60/47	55/41	-0.14 (-0.57, 0.29)	0.514
POOLED	104/81	98/76	-0.36 (-0.65, -0.07)	0.014

Heterogeneity: I-squared: 65.20%; p-value=0.091

Veränderung des Tagesscores der Asthmasymptome von der Baseline zum Behandlungsende				
Study	Benra 30 mg q8w n with baseline /EOT	Placebo n with baseline /EOT	LSM Difference (95% CI)	p-value
CALIMA	44/36	43/36	-0.42 (-0.65, -0.19)	<0.001
SIROCCO	60/51	55/41	-0.11 (-0.33, 0.11)	0.320
POOLED	104/87	98/77	-0.24 (-0.39, -0.08)	0.002

Heterogeneity: I-squared: 72.60%; p-value=0.091

Veränderung des Nachtscores der Asthmasymptome von der Baseline zum Behandlungsende				
Study	Benra 30 mg q8w n with baseline /EOT	Placebo n with baseline /EOT	LSM Difference (95% CI)	p-value
CALIMA	44/36	43/38	-0.28 (-0.49, -0.06)	0.011
SIROCCO	60/49	55/42	-0.03 (-0.25, 0.18)	0.750
POOLED	104/85	98/80	-0.14 (-0.29, 0.00)	0.054

Heterogeneity: I-squared: 61.50%; p-value=0.115

Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst und anhand des Maßes I^2 (I-squared) und eines statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität untersucht.

Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Asthmasymptom-Score (Baseline), OCS-Behandlung (Baseline), Region.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; EOT: Studienende; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LSM: *Least Square Means*; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer zur Baseline bzw. zum Behandlungsende; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [12, 17]

In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

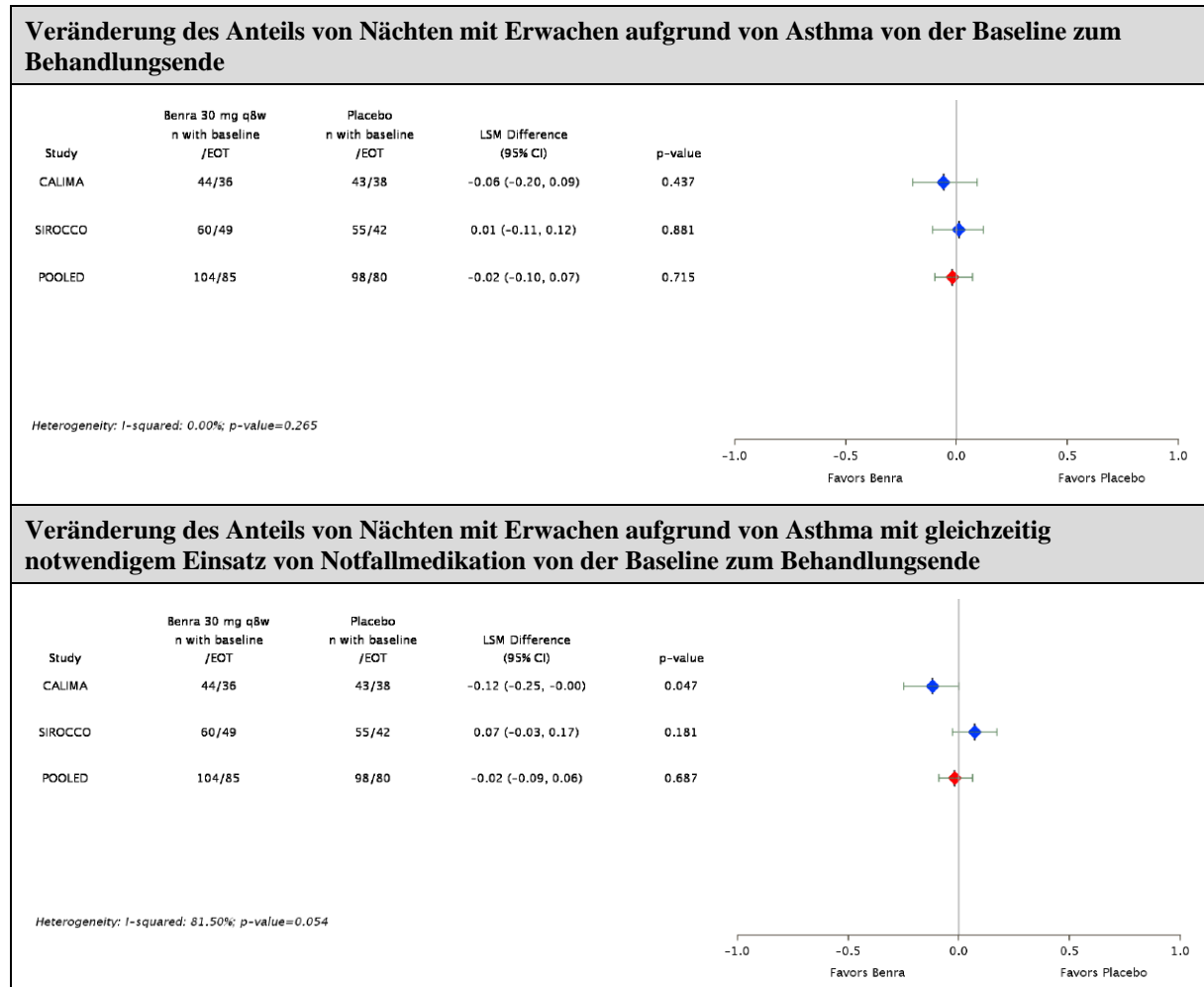
Es findet sich bzgl. des *Gesamtscores* ($I^2=65,20\%$; p-Wert=0,091) sowie des *Tages-* ($I^2=72,60\%$; p-Wert=0,091) und *Nachtscores* ($I^2=61,50\%$; p-Wert=0,115) kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54].

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigten sowohl im *Gesamtscore*, als auch im *Tagesscore* statistisch signifikante Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten des Benralizumab-Arms. Für den *Gesamtscore* zeigte sich eine LSM-Differenz um -0,36 Punkte ([95%-KI: -0,65; -0,07]; p=0,014). Für den *Tagesscore* zeigte sich in der Interventionsgruppe eine LSM-Differenz um -0,24 Punkte ([95%-KI: -0,39; -0,08]; p=0,002). Der Nachweis eines signifikanten Behandlungsunterschiedes wurde für die Ergebnisse der Meta-Analyse zum *Nachtscore* knapp verfehlt (Tabelle 4-85).

Zusammenfassend bedeutet dies, dass die Therapie mit Benralizumab gegenüber der zVT eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich der Veränderung des Asthmasymptom-Scores zur Baseline zeigt. Demnach haben die Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, im Studienverlauf eine signifikante Verbesserung ihrer Asthmasymptomatik erfahren.

Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma/- mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Asthmasymptome aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma/-mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline



Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst und anhand des Maßes I^2 (I-squared) und eines statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität untersucht.

Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Anteil von Nächten aufgrund von Asthma bzw. aufgrund von Asthma bei gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation (Baseline), OCS-Behandlung (Baseline), Region.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; EOT: Studienende; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LSM: *Least Square Means*; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer zur Baseline bzw. zum Behandlungsende; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [12, 17]

In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

Es findet sich für die *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachsenen aufgrund von Asthma* ($I^2=0,00\%$; p-Wert=0,265) sowie für die *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachsenen aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation* zur Baseline ($I^2=81,50\%$; p-Wert=0,054) kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54].

Bezüglich der *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachsenen aufgrund von Asthma* bzw. der *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachsenen aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation* lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für beide Endpunkte erkennen (Tabelle 4-86).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen. Für die Meta-Analyse der Studien SIROCCO und CALIMA gelten zudem die gleichen Aspekte, wie für die Einzelstudien.

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 EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ZONDA	Dieser Endpunkt wurde in der Studie ZONDA nicht erhoben.
SIROCCO	<p><u>Definition:</u> Der EQ-5D VAS ist ein standardisiertes Messinstrument zur Erfassung des patientenberichteten Gesundheitszustandes.</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Die Erhebung der EQ-5D VAS findet wöchentlich (± 1 Tag) statt. Die Erhebung beginnt am Tag der Randomisierung (Woche 0 - Visite 4) im Studienzentrum bis Studienende^a. Dabei dokumentiert der Patient seine eigene Einschätzung des Gesundheitszustandes in einem Patiententagebuch. Der Prüfarzt kontrolliert bei jeder Visite den Patienten, dass der Patient das Ausfüllen des EQ-5D VAS einhält.</p> <p><u>EQ-5D VAS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Gesundheitszustandes durch den Patienten • Bewertung anhand einer Skala von 0 bis 100 (0=schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand; 100=bester vorstellbarer Gesundheitszustand) <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline
CALIMA	Siehe Operationalisierung SIROCCO.
<p>a: Woche 48 SIROCCO, Woche 56 CALIMA. EQ-5D: EuroQol-5D; VAS: visuelle Analogskala Quelle: [32, 33]</p>	

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

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

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SIROCCO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CALIMA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

SIROCCO

Für die Studie SIROCCO liegt ein randomisiertes Studiendesign vor. Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Teilnehmer als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Ergebnisse zum Endpunkt *EQ-5D VAS* wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes *EQ-5D VAS* als niedrig eingestuft werden.

CALIMA

Die Datenanalyse des Endpunktes *EQ-5D VAS* erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Für die Studie CALIMA liegt ein randomisiertes Studiendesign vor. Die Teilnehmer der Studie wurden mittels eines IWRS/IVRS randomisiert. Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Endpunkterheber waren verblindet. Die Ergebnisse des Endpunktes wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Das Verzerrungspotential des Endpunktes kann als niedrig eingestuft werden, da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten.

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

Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline**SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Morbidität mittels EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Veränderung der EQ-5D VAS von der Baseline zum Behandlungsende					
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	56/48	55,13 (19,20)	68,65 (23,92)	12,76 (23,16)	0,99 [-6,70; 8,68]; 0,801
zVT	53/39	59,00 (16,72)	68,79 (19,45)	9,34 (20,48)	
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	41/36	58,29 (13,21)	71,78 (19,78)	14,42 (18,58)	7,05 [-0,28; 14,37]; 0,060
zVT	43/36	53,74 (16,01)	60,78 (19,36)	7,61 (17,20)	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Behandlung, EQ-5D VAS (Baseline), Region, OCS-Behandlung (Baseline), Visite, Behandlung*Visite.</p> <p>Benra: Benralizumab; EQ-5D: EuroQol-5D; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer insgesamt in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [13]</p>					

SIROCCO

Für die Studie SIROCCO zeigten die Ergebnisse der visuellen Analogskala, gemessen mittels der EQ-5D VAS, eine Verbesserung der Morbidität der Studienteilnehmer beider Behandlungsgruppen. Diesbezüglich zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten des Benralizumab-Arms gegenüber dem zVT-Arm (12,76 Punkte vs. 9,34 Punkte). Der Vergleich der Verbesserungen der visuellen Analogskala war zwischen den Behandlungsgruppen jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-89).

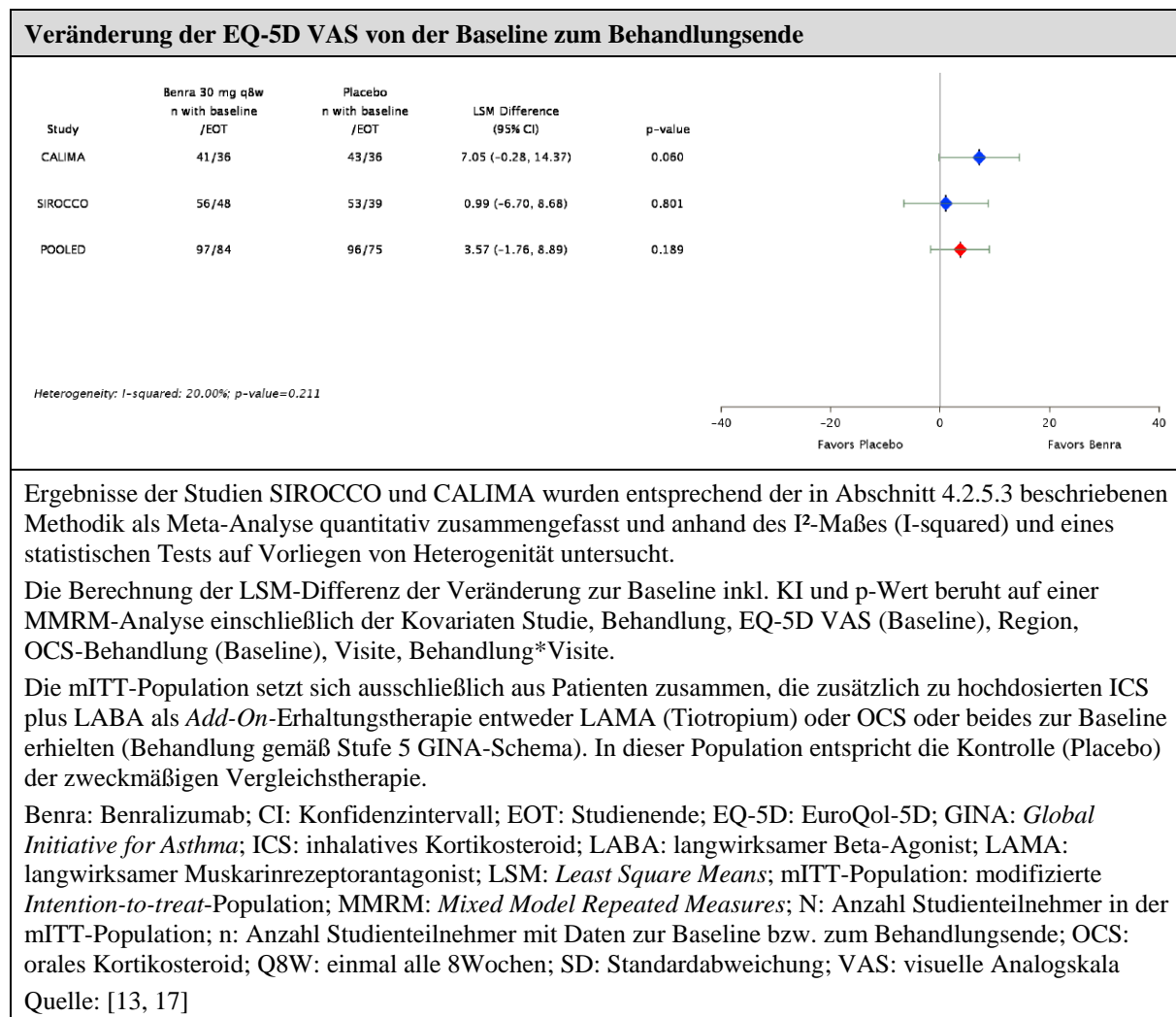
CALIMA

In der Studie CALIMA zeigten die Ergebnisse der visuellen Analogskala, gemessen mittels der EQ-5D VAS, eine Verbesserung der Morbidität der Studienteilnehmer beider Behandlungsgruppen. Diesbezüglich zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten des Benralizumab-Arms gegenüber dem zVT-Arm (14,42 Punkte vs. 7,61 Punkte). Der Vergleich der Verbesserungen der visuellen Analogskala war zwischen den Behandlungsgruppen jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-89).

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

Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline

Tabelle 4-90: Ergebnisse für EQ-5D VAS aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline



Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst und anhand des I²-Maßes (I-squared) und eines statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität untersucht.

Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlung, EQ-5D VAS (Baseline), Region, OCS-Behandlung (Baseline), Visite, Behandlung*Visite.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als Add-On-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; EOT: Studienende; EQ-5D: EuroQol-5D; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LSM: *Least Square Means*; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Daten zur Baseline bzw. zum Behandlungsende; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala
Quelle: [13, 17]

In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *EQ-5D VAS* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

Die *EQ-5D VAS* ist ein standardisiertes Messinstrument zur Erfassung des patientenberichteten Gesundheitszustandes. Die Bewertung des Gesundheitszustandes des Patienten erfolgt dabei anhand einer Skala von Null bis 100. Höhere Zahlenwerte stehen dabei für einen als besser wahrgenommenen Gesundheitszustand.

Es findet sich für die *EQ-5D VAS* kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=20,00\%$; $p\text{-Wert}=0,211$), was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54].

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigten für die visuelle Analogskala zwar eine Verbesserung des Gesundheitszustandes der Studienteilnehmer beider Behandlungsgruppen, jedoch konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede dokumentiert werden (Tabelle 4-90).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen. Für die Meta-Analyse der Studien SIROCCO und CALIMA gelten zudem die gleichen Aspekte, wie für die Einzelstudien.

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 Lebensqualität – RCT**4.3.1.3.1.3.1 AQLQ(S)+12 – RCT**

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von AQLQ(S)+12

Studie	Operationalisierung
ZONDA	<p><u>Definition:</u> Der AQLQ(S)+12 ist die modifizierte Version des standardisierten, validierten AQLQ. Der AQLQ(S)+12 misst die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Asthma im Alter von ≥ 12 Jahren.</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Die Erhebung des AQLQ(S)+12 erfolgt mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuches. Von Woche -1 (Visite 1 - Einschluss) bis Woche 0 (Visite 6 - Randomisierung) wird der AQLQ(S)+12 zuhause alle 7 Tage (± 1 Tag) dokumentiert, nach Randomisierung (Woche 0) erfolgt die Erhebung alle 4 Wochen (± 1 Tag) bis zur Woche 28 (Visite 14). Zu den Visiten 1, 6 und 14 erfolgt die Erhebung im Studienzentrum. Zu allen anderen Visiten erfolgt die Erhebung zuhause, jeweils durch den Patienten selbst. Der Prüfarzt kontrolliert bei jeder Visite wie gut der Patient das regelmäßige Ausfüllen des AQLQ(S)+12-Fragebogens einhält.</p> <p><u>AQLQ(S)+12:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 32 Fragen zu 4 getrennten Domänen (Einschränkungen der Aktivität, Umwelteinflüsse, Emotionale Verfassung und Symptome) • Bewertung der Verfassung anhand einer 7-Punkteskala (7=keine Beeinträchtigung bis 1=starke Beeinträchtigung) • Basierend auf Erfahrungen während der vergangenen 2 Wochen • Gesamtscore entspricht dem Durchschnitt aller 32 Fragen. Der Score einer einzelnen Domäne entspricht dem Mittelwert der der Domäne zugeordneten Antworten • Veränderungen von $\geq 0,5$ Punkten des Gesamtscores werden als klinisch relevant betrachtet • Veränderungen von $\geq 1,5$ Punkten werden als besonders bedeutungsvoll in Hinblick auf die klinische Relevanz betrachtet • Das Erreichen der MCID von $\geq 0,5$ Punkten gilt bei Bestehen einer Hintergrundtherapie mit ICS/LABA, als kaum erreichbar [38] und stellt daher in Bezug auf die hier berücksichtigten Studien ein ambitioniertes Behandlungsziel dar. <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline</i> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtscore - Einschränkungen der Aktivität - Umwelteinflüsse - Emotionale Verfassung - Symptome ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)</i>

Studie	Operationalisierung
SIROCCO	<p><u>Definition:</u> Der AQLQ(S)+12 ist die modifizierte Version des standardisierten, validierten AQLQ. Der AQLQ(S)+12 misst die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Asthma im Alter von ≥ 12 Jahren.</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Die Erhebung des AQLQ(S)+12 erfolgt mit Hilfe eines elektronischen Patiententagebuches erstmalig an Woche 0 (Visite 4 - Randomisierung) Nach der Randomisierung (Woche 0) im Studienzentrum, erfolgt die Erhebung alle 4 Wochen (± 1 Tag) über die gesamte Behandlungsdauer^a. Der Prüfarzt kontrolliert bei jeder Visite wie gut der Patient das regelmäßige Ausfüllen des AQLQ(S)+12-Fragebogens einhält.</p> <p><u>AQLQ(S)+12:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 32 Fragen zu 4 getrennten Domänen (Einschränkungen der Aktivität, Umwelteinflüsse, Emotionale Verfassung und Symptome) • Bewertung der Verfassung anhand einer 7 Punkteskala (7=keine Beeinträchtigung bis 1=starke Beeinträchtigung) • Basierend auf Erfahrungen während der vergangenen 2 Wochen • Gesamtscore entspricht dem Durchschnitt aller 32 Fragen. Der Score einer einzelnen Domäne entspricht dem Mittelwert der der Domäne zugeordneten Antworten • Veränderungen von $\geq 0,5$ Punkten des Gesamtscores werden als klinisch relevant betrachtet • Veränderungen von $\geq 1,5$ Punkten werden als besonders bedeutungsvoll in Hinblick auf die klinische Relevanz betrachtet • Das Erreichen der MCID von $\geq 0,5$ Punkten gilt bei Bestehen einer Hintergrundtherapie mit ICS/LABA, als kaum erreichbar [38] und stellt daher in Bezug auf die hier berücksichtigten Studien ein ambitioniertes Behandlungsziel dar. <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline</i> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtscore - Einschränkungen der Aktivität - Umwelteinflüsse - Emotionale Verfassung - Symptome ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)</i>
CALIMA	Siehe Operationalisierung von SIROCCO.
<p>a: Woche 48 SIROCCO, Woche 56 CALIMA. AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i> Quelle: [20, 32, 33]</p>	

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

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

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für AQLQ(S)+12 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
ZONDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIROCCO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CALIMA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ZONDA

Für die Studie ZONDA liegt ein randomisiertes Studiendesign vor, wobei die Randomisierung der Teilnehmer mittels eines IWRS/IVRS erfolgte. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Endpunkterheber als auch die Studienteilnehmer waren verblindet. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes AQLQ(S)+12 als niedrig eingestuft werden.

SIROCCO

Die Datenerhebung für den Endpunkt AQLQ(S)+12 erfolgte verblindet. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Teilnehmer der Studie SIROCCO wurden mittels eines IWRS/IVRS randomisiert und waren ebenso, wie die behandelnden Personen verblindet. Die Ergebnisse des Endpunktes wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Das Verzerrungspotential des Endpunktes AQLQ(S)+12 kann als niedrig eingestuft werden, da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten.

CALIMA

Die Studie CALIMA wurde in einem randomisierten Studiendesign durchgeführt. Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Sowohl die Endpunkterheber als auch die Studienteilnehmer waren verblindet. Die Ergebnisdarstellung erfolgte unabhängig und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes *AQLQ(S)+12* als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt AQLQ(S)+12 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline**ZONDA, SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-93: Ergebnisse für AQLQ(S)+12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs- ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Gesamtscore					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73/67	4,44 (1,25)	5,53 (1,10)	1,05 (1,04)	0,47 [0,15; 0,79]; 0,004
zVT	75/68	4,11 (1,07)	4,86 (1,15)	0,67 (1,10)	
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	56/48	3,90 (0,99)	5,40 (1,16)	1,48 (1,23)	0,23 [-0,23; 0,69]; 0,321
zVT	53/39	3,94 (0,96)	5,19 (1,20)	1,18 (1,13)	
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	42/36	3,89 (0,88)	5,44 (1,36)	1,76 (1,11)	0,73 [0,26; 1,21]; 0,003
zVT	43/36	3,78 (1,04)	4,75 (1,26)	0,95 (1,12)	
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Einschränkungen der Aktivität					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73/67	4,43 (1,25)	5,46 (1,13)	1,00 (0,98)	0,45 [0,12; 0,78]; 0,007
zVT	75/68	4,15 (1,13)	4,85 (1,22)	0,61 (1,16)	

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

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs- ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	56/48	3,95 (1,02)	5,31 (1,29)	1,35 (1,25)	0,16 [-0,32; 0,64]; 0,520
zVT	53/39	4,04 (0,97)	5,21 (1,13)	1,11 (1,20)	
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	42/36	3,95 (0,89)	5,42 (1,37)	1,63 (1,15)	0,68 [0,19; 1,17]; 0,007
zVT	43/36	3,73 (1,14)	4,65 (1,32)	0,92 (1,21)	
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Umwelteinflüsse					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73/67	4,62 (1,52)	5,54 (1,24)	0,93 (1,16)	0,48 [0,14; 0,82]; 0,006
zVT	75/68	4,60 (1,37)	5,05 (1,53)	0,38 (1,14)	
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	56/48	4,64 (1,49)	5,51 (1,31)	0,79 (1,54)	-0,08 [-0,58; 0,43]; 0,756
zVT	53/39	4,25 (1,39)	5,43 (1,29)	1,09 (1,34)	
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	42/36	4,30 (1,31)	5,49 (1,59)	1,38 (1,34)	0,58 [0,04; 1,12]; 0,036
zVT	43/36	4,27 (1,15)	4,96 (1,49)	0,81 (1,33)	
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Emotionale Verfassung					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73/67	4,38 (1,45)	5,48 (1,35)	1,07 (1,24)	0,40 [0,03; 0,77]; 0,036
zVT	75/68	3,87 (1,47)	4,82 (1,34)	0,82 (1,31)	
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	56/48	3,93 (1,45)	5,57 (1,30)	1,52 (1,43)	0,42 [-0,13; 0,98]; 0,136
zVT	53/39	3,75 (1,33)	5,03 (1,75)	1,10 (1,54)	
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	42/36	3,88 (1,11)	5,58 (1,36)	1,94 (1,29)	0,80 [0,28; 1,32]; 0,003
zVT	43/36	3,93 (1,25)	5,02 (1,39)	0,94 (1,34)	

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs- ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Symptome					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73/67	4,42 (1,34)	5,62 (1,13)	1,13 (1,15)	0,55 [0,20; 0,89]; 0,002
zVT	75/68	4,00 (1,07)	4,83 (1,17)	0,75 (1,23)	
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	56/48	3,59 (1,13)	5,39 (1,20)	1,83 (1,34)	0,31 [-0,17; 0,80]; 0,206
zVT	53/39	3,81 (1,06)	5,16 (1,32)	1,30 (1,18)	
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	42/36	3,70 (0,96)	5,39 (1,42)	1,93 (1,22)	0,80 [0,28; 1,31]; 0,003
zVT	43/36	3,61 (1,09)	4,65 (1,35)	1,02 (1,15)	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariate Behandlung, AQLQ(S)+12 (Baseline), Region, Visite, Behandlung*Visite und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA als Kovariate OCS-Behandlung (Baseline) eingeschlossen.</p> <p>AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [14]</p>					

Der AQLQ(S)+12 wurde in den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA erhoben, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Asthma zu messen. Hierbei wurden die Ergebnisse der Veränderungen im Vergleich zur Baseline ausgewertet und dokumentiert (Tabelle 4-93). Die Rücklaufquote der Fragebögen war im Verlauf aller Studien zu jedem Zeitpunkt als ausreichend hoch einzustufen (ZONDA >93%; SIROCCO >76% und CALIMA >85%) [67, 70, 74].

ZONDA

Die Analyse der Veränderungen auf der Siebenpunkteskala des *AQLQ(S)+12* anhand von standardisierten Mittelwerten zeigte im *Gesamtscore* einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Benralizumab-Arm zeigte sich eine mittlere Veränderung um 1,05 Punkte, während im zVT-Arm eine mittlere Veränderung um 0,67 Punkte berichtet wurde. Dies entspricht einer LSM-Differenz um 0,47 Punkte ([95%-KI: 0,15; 0,79]; $p=0,004$). Auch für die einzelnen Domänen des Fragebogens konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden. Für die Domäne *Einschränkungen der Aktivität* zeigte sich im Benralizumab-Arm eine mittlere Veränderung um 1,00 Punkte, im zVT-Arm hingegen nur um 0,61 Punkte. Dies entspricht einer LSM-Differenz um 0,45 Punkte ([95%-KI: 0,12; 0,78]; $p=0,007$). Für die Domäne *Umwelteinflüsse* zeigte sich im Benralizumab-Arm eine mittlere Veränderung um 0,93 Punkte, im zVT-Arm hingegen nur um 0,38 Punkte. Dies entspricht einer LSM-Differenz um 0,48 Punkte ([95%-KI: 0,14; 0,82]; $p=0,006$). Für die Domäne *Emotionale Verfassung* zeigte sich im Benralizumab-Arm eine mittlere Veränderung um 1,07 Punkte, im zVT-Arm nur um 0,82 Punkte. Dies entspricht einer LSM-Differenz um 0,40 Punkte ([95%-KI: 0,03; 0,77]; $p=0,036$) und für die Domäne *Symptome* zeigte sich eine LSM-Differenz um 0,55 Punkte ([95%-KI: 0,20; 0,89]; $p=0,002$). Dabei zeigte der Benralizumab-Arm eine mittlere Veränderung um 1,13 Punkte, der zVT-Arm hingegen nur um 0,75 Punkte. Die Intervention führte im Vergleich zur zVT sowohl im *Gesamtscore*, als auch in allen Domänen, zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des *AQLQ(S)+12* Scores. Demnach konnte die Behandlung mit Benralizumab die asthmabezogene Lebensqualität der Patienten signifikant verbessern (Tabelle 4-93).

SIROCCO

In der Studie SIROCCO konnte ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Benralizumab sowohl im *Gesamtscore*, als auch für die einzelnen Domänen des Fragebogens, mit Ausnahme der Domäne *Umwelteinflüsse*, dokumentiert werden (Tabelle 4-93). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde jedoch nicht ermittelt.

CALIMA

Wie in der Studie ZONDA, zeigten sich in der Studie CALIMA sowohl im *Gesamtscore*, als auch in den einzelnen Domänen des *AQLQ(S)+12* statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Intervention mit Benralizumab. Für den *Gesamtscore* zeigte sich im Benralizumab-Arm eine mittlere Veränderung um 1,76 Punkte, während im zVT-Arm eine mittlere Veränderung von nur 0,95 Punkten berichtet wurde. Dies entspricht einer LSM-Differenz um 0,73 Punkte ([95%-KI: 0,26; 1,21]; p=0,003). Für die Domäne *Einschränkungen der Aktivität* zeigte sich im Benralizumab-Arm eine mittlere Veränderung um 1,63 Punkte, während im zVT-Arm eine mittlere Veränderung um nur 0,92 Punkte berichtet wurde. Dies entspricht einer LSM-Differenz um 0,68 Punkte ([95%-KI: [0,19; 1,17]; p=0,007). Für die Domäne *Umwelteinflüsse* zeigte sich im Benralizumab-Arm eine mittlere Veränderung von 1,38 Punkten, im zVT-Arm hingegen um nur 0,81 Punkte. Dies entspricht einer LSM-Differenz um 0,58 Punkte ([95%-KI: 0,04; 1,12]; p=0,036). Für die Domäne *Emotionale Verfassung* zeigte sich im Benralizumab-Arm eine mittlere Veränderung um 1,94 Punkte, während im zVT-Arm eine mittlere Veränderung um nur 0,94 Punkte berichtet wurde. Dies entspricht einer LSM-Differenz um 0,80 Punkte ([95%-KI: 0,28; 1,32]; p=0,003). Für die Domäne *Symptome* zeigte sich eine LSM-Differenz um 0,80 Punkte ([95%-KI: 0,28; 1,31] p=0,003). Diese ergibt sich aus einer mittleren Veränderung um 1,93 Punkte im Benralizumab-Arm und einer mittleren Veränderung um nur 1,02 Punkte im zVT-Arm. Die Intervention führte im Vergleich zum zVT-Arm sowohl im *Gesamtscore*, als auch in allen Domänen, zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des *AQLQ(S)+12* Scores. Demnach erfuhren die Patienten im Interventionsarm eine signifikante Verbesserung ihrer asthmabezogenen Lebensqualität (Tabelle 4-93).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-94: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für *AQLQ(S)+12*, Veränderung des *AQLQ(S)+12* zur Baseline

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Veränderung des <i>AQLQ(S)+12</i> von der Baseline zum Behandlungsende - Gesamtscore					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b					
Benra 30 mg Q8W	61/55	4,40 (1,26)	5,55 (1,07)	1,11 (1,03)	0,50 [0,14; 0,87]; 0,008
zVT	48/43	4,02 (1,06)	4,80 (1,13)	0,75 (1,11)	

Behandlung	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs- ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Einschränkungen der Aktivität					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b					
Benra 30 mg Q8W	61/55	4,40 (1,26)	5,48 (1,09)	1,05 (0,98)	0,47 [0,10; 0,85]; 0,014
zVT	48/43	4,07 (1,15)	4,79 (1,18)	0,67 (1,19)	
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Umwelteinflüsse					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b					
Benra 30 mg Q8W	61/55	4,53 (1,54)	5,50 (1,26)	0,99 (1,15)	0,55 [0,13; 0,96]; 0,010
zVT	48/43	4,58 (1,34)	4,94 (1,59)	0,34 (1,22)	
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Emotionale Verfassung					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b					
Benra 30 mg Q8W	61/55	4,34 (1,43)	5,47 (1,39)	1,11 (1,24)	0,36 [-0,08; 0,80]; 0,108
zVT	48/43	3,75 (1,27)	4,75 (1,26)	0,95 (1,21)	
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Symptome					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^b					
Benra 30 mg Q8W	61/55	4,38 (1,36)	5,67 (1,08)	1,22 (1,13)	0,59 [0,20; 0,99]; 0,004
zVT	48/43	3,89 (1,08)	4,79 (1,15)	0,87 (1,28)	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, AQLQ(S)+12 (Baseline), Region, Visite; Behandlung*Visite.</p> <p>b: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [14]</p>					

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Die Analyse der Veränderungen auf der Siebenpunkteskala des *AQLQ(S)+12* anhand von standardisierten Mittelwerten zeigte im *Gesamtscore* einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-94). Im Benralizumab-Arm zeigte sich eine mittlere Veränderung um 1,11 Punkte, während im zVT-Arm eine mittlere Veränderung um nur 0,75 Punkte berichtet wurde. Dies entspricht einer LSM-Differenz um 0,50 Punkte ([95%-KI: 0,14; 0,87]; $p=0,008$). Auch für die einzelnen Domänen des Fragebogens konnten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden. Für die Domäne *Einschränkungen der Aktivität* zeigte sich im Benralizumab-Arm eine mittlere Veränderung um 1,05 Punkte, im zVT-Arm hingegen um nur 0,67 Punkte (Tabelle 4-94). Dies entspricht einer LSM-Differenz um 0,47 Punkte ([95%-KI: 0,10; 0,85]; $p=0,014$). Für die Domäne *Umwelteinflüsse* zeigte sich im Benralizumab-Arm eine mittlere Veränderung um 0,99 Punkte, im zVT-Arm hingegen um nur 0,34 Punkte. Dies entspricht einer LSM-Differenz um 0,55 Punkte ([95%-KI: 0,13; 0,96]; $p=0,010$). Für die Domäne *Emotionale Verfassung* zeigte sich im Benralizumab-Arm eine mittlere Veränderung um 1,11 Punkte, im zVT-Arm um nur 0,95 Punkte (Tabelle 4-94). Dies entspricht einer LSM-Differenz um 0,36 Punkte ([95%-KI: -0,08; 0,80]; $p=0,108$) und für die Domäne *Symptome* zeigte sich eine LSM-Differenz um 0,59 Punkte ([95%-KI: 0,20; 0,99]; $p=0,004$). Dabei zeigte der Benralizumab-Arm eine mittlere Veränderung von 1,22 Punkten, der zVT-Arm hingegen von nur 0,87 Punkten (Tabelle 4-94). Die Intervention führte im Vergleich zur zVT sowohl im *Gesamtscore*, als auch in den Domänen, mit Ausnahme *Emotionale Verfassung*, zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des *AQLQ(S)+12* Scores. Die Patienten im Interventionsarm erfuhren folglich eine signifikante Verbesserung ihrer asthmabezogenen Lebensqualität. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse stützt somit das Ergebnis der Hauptanalyse.

Responder-Analysen: Verbesserung des AQLQ(S)+12**Anteil von Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12****ZONDA, SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-95: Ergebnisse für AQLQ(S)+12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)

Behandlung	N	Responder n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID) zum Behandlungsende					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73	44 (60,3)	1,83 [0,90; 3,73]; 0,094	1,16 [0,87; 1,54]; 0,312	0,08 [-0,08; 0,24]; 0,309
zVT	75	39 (52,0)			
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	60	35 (58,3)	1,58 [0,68; 3,68]; 0,288	1,15 [0,82; 1,60]; 0,428	0,07 [-0,11; 0,26]; 0,423
zVT	55	28 (50,9)			
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	44	29 (65,9)	1,84 [0,69; 4,91]; 0,222	1,18 [0,84; 1,66]; 0,338	0,10 [-0,10; 0,31]; 0,332
zVT	43	24 (55,8)			
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariate Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, AQLQ(S)+12 (Baseline) und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA als Kovariate OCS-Behandlung (Baseline), eingeschlossen.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; OCS: orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [14]</p>					

Der AQLQ(S)+12 wurde in den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA erhoben, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Asthma zu messen. Eine Veränderung von $\geq 0,5$ Punkten des *Gesamtscores* aus den vier Domänen (*Einschränkungen der Aktivität, Umwelteinflüsse, Emotionale Verfassung* und *Symptome*), welche vom Patienten auf einer Siebenpunkteskala (7=keine Beeinträchtigung bis 1=starke Beeinträchtigung) bewertet werden, wird dabei als klinisch relevant angesehen. Das Erreichen dieser MCID von $\geq 0,5$ Punkten gilt jedoch bei Bestehen einer Basistherapie mit ICS plus LABA, als kaum erreichbar [38] und stellt daher vor dem Hintergrund der hier betrachteten Studienpopulation ein ambitioniertes Behandlungsziel dar.

ZONDA

Die *Responder*-Analyse nach der MCID von $\geq 0,5$ Punkten des AQLQ(S)+12 zeigt für die Studie ZONDA einen numerischen Vorteil zugunsten von Benralizumab. Im Benralizumab-Arm erzielten zum Behandlungsende 60,3% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer asthmabezogenen Lebensqualität, während dies nur von 52,0% der Patienten im zVT-Arm erreicht wurde. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde jedoch nicht erreicht (Tabelle 4-95).

SIROCCO

Ein vergleichbares Resultat wurde in der Studie SIROCCO erzielt: Die *Responder*-Analyse nach der MCID von $\geq 0,5$ Punkten des AQLQ(S)+12 zeigt ebenfalls einen numerischen Vorteil zugunsten von Benralizumab. Im Benralizumab-Arm erzielten zum Behandlungsende 58,3% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer asthmabezogenen Lebensqualität, während dies nur von 50,9% der Patienten im zVT-Arm erreicht wurde. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde jedoch nicht erreicht (Tabelle 4-95).

CALIMA

Auch in der Studie CALIMA zeigte die *Responder*-Analyse nach der MCID von $\geq 0,5$ Punkten des AQLQ(S)+12 einen numerischen Vorteil zugunsten von Benralizumab. Im Benralizumab-Arm erzielten zum Behandlungsende 65,9% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer asthmabezogenen Lebensqualität, während dies nur von 55,8% der Patienten im zVT-Arm erreicht wurde. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen liegt jedoch nicht vor (Tabelle 4-95).

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-96: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für AQLQ(S)+12, Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)

Behandlung	N	<i>Responder</i> n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID) zum Behandlungsende					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Benra 30 mg Q8W	61	38 (62,3)	2,50 [1,03; 6,06]; 0,042	1,20 [0,86; 1,67]; 0,294	0,10 [-0,08; 0,29]; 0,283
zVT	48	25 (52,1)			

Behandlung	N	Responder n (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, AQLQ(S)+12 (Baseline).</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>c: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [14]</p>					

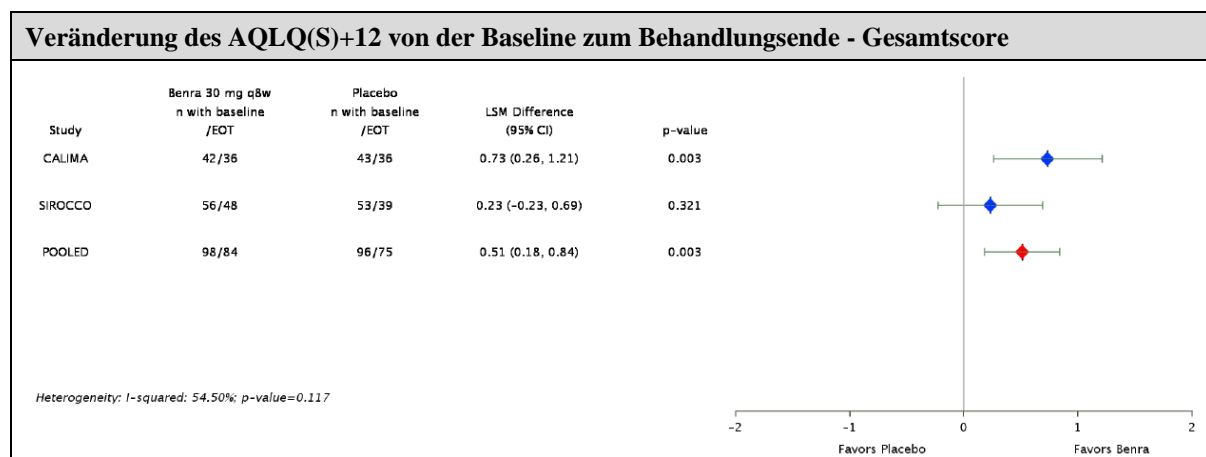
Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

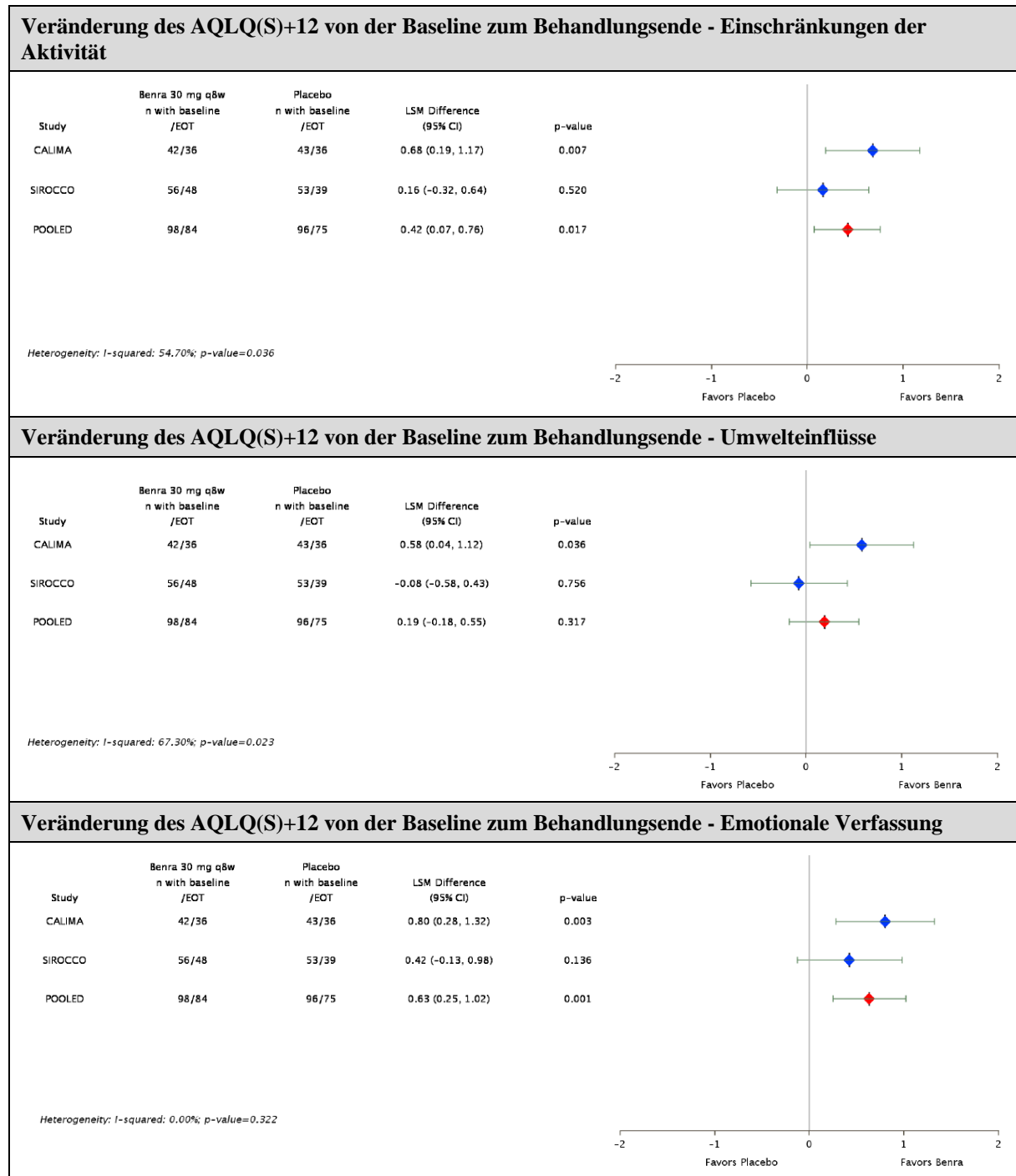
Entgegen den Ergebnissen der Hauptanalyse, zeigt die Sensitivitätsanalyse für die *Responder*-Analyse nach der MCID von $\geq 0,5$ Punkten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 2,50 [1,03; 6,06]; $p=0,042$) zugunsten von Benralizumab. Insgesamt erreichten 62,3% der Patienten unter einer Therapie mit Benralizumab eine klinisch relevante Verbesserung ihrer asthmabezogenen Lebensqualität. Im zVT-Arm erreichten dies nur 52,1% der Patienten (Tabelle 4-96).

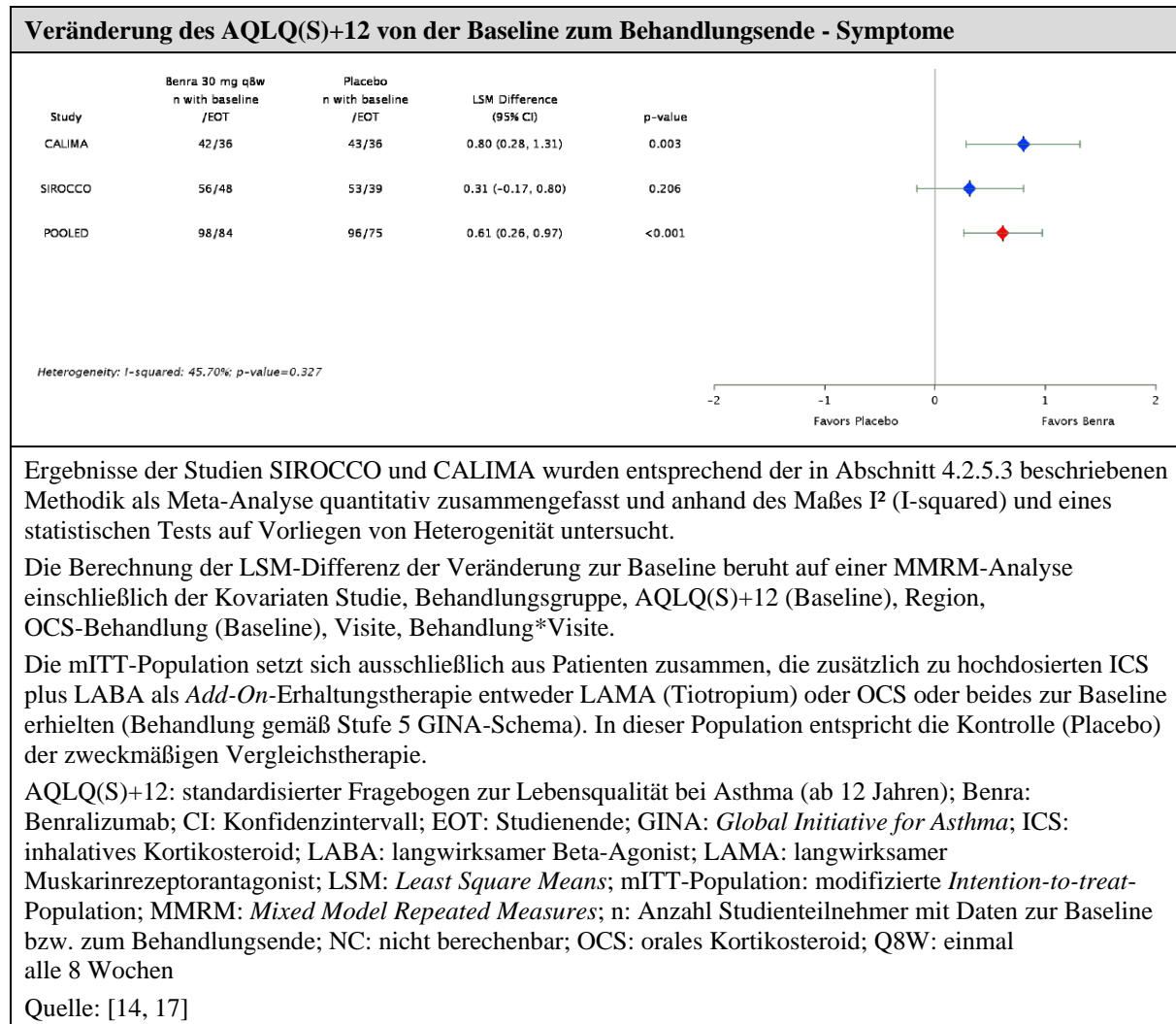
Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse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

Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline

Tabelle 4-97: Ergebnisse für AQLQ(S)+12 aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline







In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *AQLQ(S)+12* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

Der AQLQ(S)+12 wurde erhoben, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Asthma zu messen. Veränderungen von $\geq 0,5$ Punkten des *Gesamtscores* werden als klinisch relevant betrachtet.

Es findet sich für den *Gesamtscore* ($I^2=54,50\%$; p-Wert=0,117), sowie für die Domänen *Emotionale Verfassung* ($I^2=0,00\%$; p-Wert=0,322) und *Symptome* ($I^2=45,70\%$; p-Wert=0,327) kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54] (Tabelle 4-97).

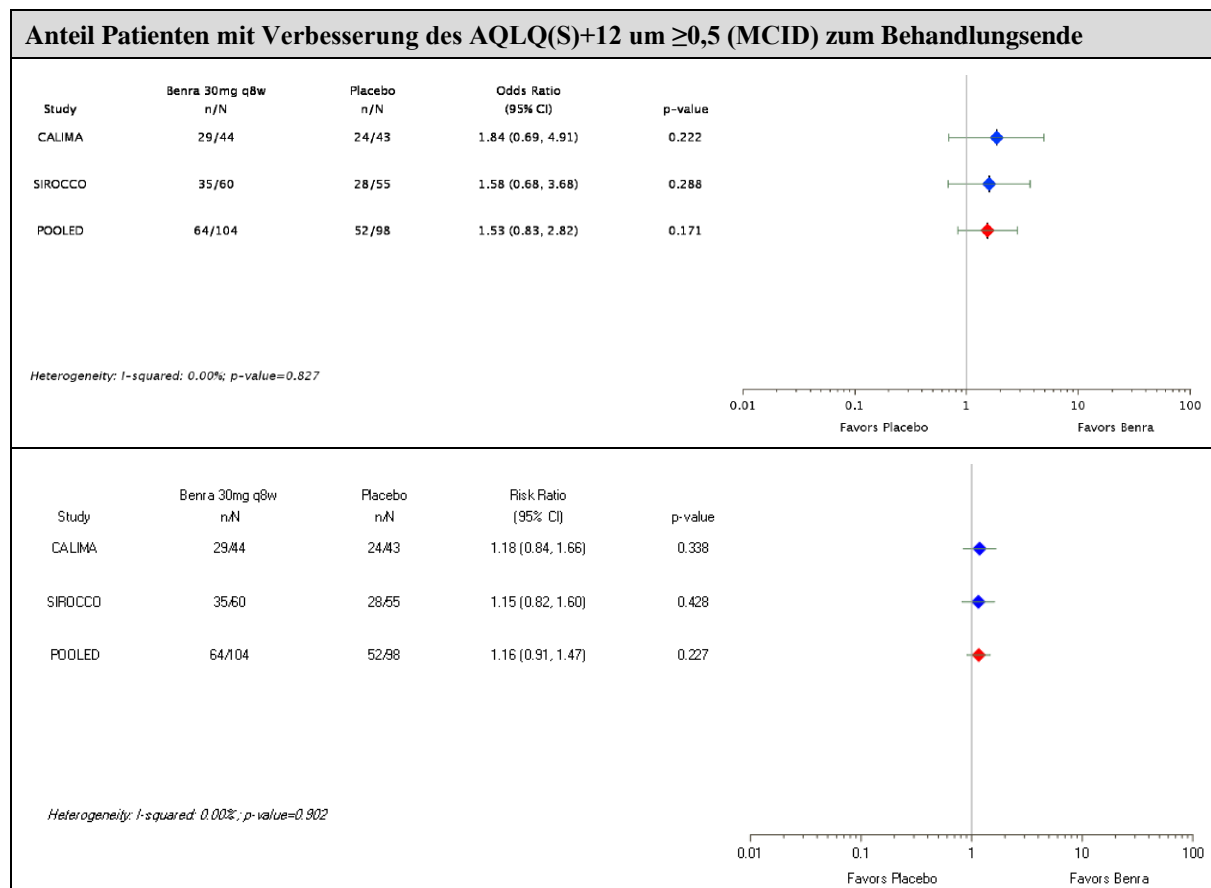
Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigten im *Gesamtscore* einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,51 [0,18; 0,84]; p=0,003) zugunsten des Benralizumab-Arms. Auch für die Domänen *Emotionale Verfassung* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,63 [0,25; 1,02]; p=0,001) und *Symptome* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,61 [0,26; 0,97]; p<0,001) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, zugunsten von Benralizumab. Auch hier erfuhren Patienten unter Therapie mit Benralizumab eine stärkere Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität als Patienten des zVT-Arms (Tabelle 4-97).

Zusammenfassend bedeutet dies, dass die Therapie mit Benralizumab gegenüber der zVT eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich der Veränderung des AQLQ(S)+12 im Vergleich zur Baseline zeigt.

Responder-Analysen: Verbesserung des AQLQ(S)+12

Anteil von Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12

Tabelle 4-98: Ergebnisse für AQLQ(S)+12 aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)



Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst und anhand des Maßes I^2 (I-squared) und eines statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität untersucht.

Die Berechnung des *Odds Ratio* beruht auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, OCS-Behandlung (Baseline), Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, AQLQ(S)+12 (Baseline). Die Berechnung des relativen Risikos inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [14, 17]

In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *AQLQ(S)+12* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

Der AQLQ(S)+12 wurde erhoben, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Asthma zu messen. Veränderungen von $\geq 0,5$ Punkten des *Gesamtscores* werden als klinisch relevant betrachtet.

Es findet sich für den *Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)* kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse ($I^2=0,00\%$; p-Wert=0,827), was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54] (Tabelle 4-98).

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigten bezogen auf die *Responder*-Analyse nach der MCID von $\geq 0,5$ Punkten des AQLQ(S)+12 zum Behandlungsende keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,53 [0,83; 2,82]; p=0,171). Jedoch wurde ein numerischer Vorteil zugunsten des Benralizumab-Arms (64 von 104 Patienten vs. 52 von 98 Patienten) beobachtet (Tabelle 4-98).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen. Für die Meta-Analyse der Studien SIROCCO und CALIMA gelten zudem die gleichen Aspekte, wie für die Einzelstudien.

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.

4.3.1.3.1.3.2 PGIC – RCT

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

Tabelle 4-99: Operationalisierung von PGIC

Studie	Operationalisierung
ZONDA	Dieser Endpunkt wurde in der Studie ZONDA nicht erhoben.
SIROCCO	<p><u>Definition:</u> Der PGIC ist ein indikationsübergreifender Fragebogen. Mittels des PGIC wird die Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn evaluiert.</p> <p><u>Datenanalyse/-methodik:</u> Die Erhebung des Fragebogens erfolgt an Woche 16, 24, 32 und Behandlungsende^a. Ausschließlich Auswertungen zum Behandlungsende sind dargestellt.</p> <p><u>PGIC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung des Gesamtzustandes des Asthmas anhand von 7 Kategorien (1=sehr stark verbessert bis 7=sehr stark verschlechtert) • Bewertung des Gesamtzustandes des Asthmas erfolgt einzig durch den Patienten <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn</i>
CALIMA	Siehe Operationalisierung SIROCCO.
<p>a: Woche 48 SIROCCO, Woche 56 CALIMA. PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i> Quelle: [20, 32, 33, 67, 70, 74]</p>	

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

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

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC 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
SIROCCO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CALIMA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

SIROCCO

Für die Studie SIROCCO liegt ein randomisiertes Studiendesign vor. Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Daten zum *PGIC* wurden jedoch nur für Patienten erhoben, die die Einverständniserklärung nach Protokoll-Amendment 2 (23. April 2015) unterzeichnet haben. Sowohl die Teilnehmer als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Ergebnisse zum Endpunkt wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

CALIMA

Die Datenanalyse des Endpunktes *PGIC* erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Daten zum *PGIC* wurden jedoch nur für Patienten erhoben, die die Einverständniserklärung nach Protokoll-Amendment 2 (23. April 2015) unterzeichnet haben. Sowohl die Teilnehmer als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Studie CALIMA wurde in einem randomisierten Studiendesign durchgeführt. Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Die Ergebnisse zum Endpunkt wurden unabhängig dargestellt. Der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig eingestuft werden.

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

Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn

SIROCCO und CALIMA

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß *PGIC* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn

Fragebogen	Benra 30 mg Q8W		zVT		p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas zum Behandlungsende im Vergleich zum Behandlungsbeginn					
SIROCCO					
Sehr stark verbessert	60	1 (8,3)	55	0 (0,0)	1,0000
Stark verbessert	60	5 (41,7)	55	5 (50,0)	
Leicht verbessert	60	5 (41,7)	55	4 (40,0)	
Keine Veränderung	60	1 (8,3)	55	1 (10,0)	
Leicht verschlechtert	60	0 (0,0)	55	0 (0,0)	
Stark verschlechtert	60	0 (0,0)	55	0 (0,0)	
Sehr stark verschlechtert	60	0 (0,0)	55	0 (0,0)	
Gesamt	60	12 (100,0)	55	10 (100,0)	

Fragebogen	Benra 30 mg Q8W		zVT		p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
CALIMA					
Sehr stark verbessert	44	8 (40,0)	43	1 (4,3)	0,0161
Stark verbessert	44	8 (40,0)	43	8 (34,8)	
Leicht verbessert	44	1 (5,0)	43	7 (30,4)	
Keine Veränderung	44	2 (10,0)	43	5 (21,7)	
Leicht verschlechtert	44	0 (0,0)	43	1 (4,3)	
Stark verschlechtert	44	1 (5,0)	43	1 (4,3)	
Sehr stark verschlechtert	44	0 (0,0)	43	0 (0,0)	
Gesamt	44	20 (100,0)	43	23 (100,0)	
<p>a: Daten wurden nur für Patienten erhoben, die die Einverständniserklärung nach Protokoll-Amendment 2 (23. April 2015) unterzeichnet haben. Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl von Studienteilnehmern mit Daten zum Behandlungsende in der jeweiligen Behandlungsgruppe. Der p-Wert zur Prüfung der Differenzannahme basiert auf dem exakten Test nach Fisher.</p> <p>Benra: Benralizumab; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Daten zum Behandlungsende in der jeweiligen Kategorie (Studienteilnehmer mit fehlenden Werten zum Behandlungsende wurden von der Analyse ausgeschlossen); PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [15]</p>					

Der PGIC Fragebogen stellt ein geeignetes Instrument dar, um die Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustands des Asthmas anhand einer Siebenpunkteskala (1=sehr stark verbessert bis 7=sehr stark verschlechtert) aus Patientensicht zu evaluieren. Der Endpunkt *PGIC* wurde den Studienprotokollen für SIROCCO und CALIMA nachträglich durch das Protokoll-Amendment 2 hinzugefügt. Somit wurde der Endpunkt *PGIC* nur für die Patienten erhoben, welche die Einverständniserklärung nach Protokoll-Amendment 2 am 23. April 2015 unterzeichnet haben. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde auf die Auswertung per *Responder*-Analyse sowie eine dazugehörige Subgruppenanalyse verzichtet. In Tabelle 4-101 sind die erreichten Kategorien nach Behandlungsarm deskriptiv dargestellt. Der Behandlungsunterschied wurde mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher evaluiert.

SIROCCO

Für den Endpunkt *PGIC* zeigte sich zum Behandlungsende der Studie SIROCCO kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-101).

CALIMA

Für den Endpunkt *PGIC* zeigte sich zum Behandlungsende der Studie CALIMA ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Benralizumab ($p=0,0161$). Hierbei schätzten Patienten im Benralizumab-Arm die Verbesserung ihres Asthmas zum Behandlungsende im Verhältnis zum zVT-Arm häufiger als eine starke (40,0% der Patienten) bis sehr starke (40,0% der Patienten) Verbesserung ein. Im zVT-Arm schätzten nur 4,3% der Patienten ihre Verbesserung als sehr stark verbessert bzw. 34,8% als stark verbessert ein (Tabelle 4-101).

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

Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde auf die Auswertung per *Responder*-Analyse verzichtet. Ein Effektschätzer zur graphischen Darstellung mittels *Forest-Plot* liegt daher nicht vor. Die Ergebnisse der IPD Meta-Analyse für den Endpunkt *PGIC* werden im Folgenden tabellarisch dargestellt.

Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Lebensqualität gemäß *PGIC* aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn

Fragebogen	Benra 30 mg Q8W		zVT		p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas zum Behandlungsende im Vergleich zum Behandlungsbeginn					
Meta-Analyse					
Sehr stark verbessert	104	9 (28,1)	98	1 (3,0)	0,0419
Stark verbessert	104	13 (40,6)	98	13 (39,4)	
Leicht verbessert	104	6 (18,8)	98	11 (33,3)	
Keine Veränderung	104	3 (9,4)	98	6 (18,2)	
Leicht verschlechtert	104	0 (0,0)	98	1 (3,0)	
Stark verschlechtert	104	1 (3,1)	98	1 (3,0)	
Sehr stark verschlechtert	104	0 (0,0)	98	0 (0,0)	
Gesamt	104	32 (100,0)	98	33 (100,0)	

Fragebogen	Benra 30 mg Q8W		zVT		p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
<p>a: Daten wurden nur für Patienten erhoben, die die Einverständniserklärung nach Protokoll-Amendment 2 (23. April 2015) unterzeichnet haben. Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtanzahl von Studienteilnehmern mit Daten zum Behandlungsende in der jeweiligen Behandlungsgruppe. Der p-Wert zur Prüfung der Differenzannahme basiert auf dem exakten Test nach Fisher.</p> <p>Benra: Benralizumab; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Daten zum Behandlungsende in der jeweiligen Kategorie (Studienteilnehmer mit fehlenden Werten zum Behandlungsende wurden von der Analyse ausgeschlossen); PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [15]</p>					

In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *PGIC* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

Mittels des *PGIC* wird die Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn evaluiert. Die Bewertung erfolgt anhand von sieben Kategorien (1=sehr stark verbessert bis 7=sehr stark verschlechtert).

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigten für den Endpunkt *PGIC* ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Benralizumab ($p=0,0419$). Auch hier schätzten Patienten des Benralizumab-Arms die Verbesserung ihres Asthmas zum Behandlungsende im Verhältnis zum zVT-Arm häufiger als eine starke (40,6% der Patienten) bis sehr starke (28,1% der Patienten) Verbesserung ein. Im zVT-Arm schätzten dagegen nur 3,0% der Patienten die Verbesserung des Asthmas als sehr stark und 39,4% der Patienten die Verbesserung als stark ein (Tabelle 4-102).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen. Für die Meta-Analyse der Studien SIROCCO und CALIMA gelten zudem die gleichen Aspekte, wie für die Einzelstudien.

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 Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
ZONDA	<p><u>Definition:</u> Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als die Entwicklung eines unerwünschten medizinischen Zustandes oder die Verschlechterung eines vorbestehenden medizinischen Zustandes nach oder während der Exposition gegenüber einem Medikament, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Produkt vermutet wird oder nicht. Ein unerwünschter medizinischer Zustand konnte ein Symptom (z.B. Übelkeit, Schmerzen in der Brust), ein Krankheitszeichen (z.B. Tachykardie, vergrößerte Leber) oder ein abnormes Untersuchungsergebnis (z.B. Laborbefunde, Elektrokardiogramm) sein. In klinischen Studien, kann ein unerwünschtes Ereignis einen unerwünschten medizinischen Zustand einschließen der zu jedem Zeitpunkt auftreten kann, einschließlich der <i>Run-in</i>- oder <i>Washout</i>-Phase, auch wenn keine Studienbehandlung verabreicht wurde. Zu den unerwünschten Ereignissen zählen sowohl die schwerwiegenden, als auch die nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das während jeder Studienphase (z.B. <i>Run-in</i>, Behandlung, <i>Washout</i>, <i>Follow-up</i>) auftreten kann, und eines oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - führt zum Tode - ist sofort lebensbedrohlich - erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung - führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit oder zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der Fähigkeit im normalen Leben zu funktionieren - ist eine angeborene Anomalie oder ein Geburtsfehler - ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet oder eine medizinische Intervention erfordert, um eines der oben gelisteten Outcomes zu verhindern <p><u>Datenanalyse/-methoden:</u> Daten zur Verträglichkeit wurden mittels internationaler Standards erfasst und anhand der letzten Version der <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA; Version 18.1) zusammengefasst. Die Bewertung der Verträglichkeit erfolgt auf Basis der <i>Safety</i>-Population. Die <i>Safety</i>-Population umfasst alle Patienten, die mindestens 1 Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben. Alle unerwünschten Ereignisse, einschließlich aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, wurden während der <i>on-treatment</i> Phase, d.h. vom Tag der Gabe der ersten Studienmedikation bis einschließlich 4 Wochen nach Gabe der letzten Studienmedikation, ausgewertet und dargestellt.</p> <p><u>Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>UE</i> ○ <i>SUE</i> ○ <i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i> ○ <i>UE von besonderem Interesse</i> ○ <i>UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$</i> ○ <i>UE, die zum Tod führten</i>

Studie	Operationalisierung
SIROCCO	Siehe Operationalisierung ZONDA.
CALIMA	Siehe Operationalisierung ZONDA.
MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis Quelle: [20, 32, 33]	

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 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit 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
ZONDA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SIROCCO	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CALIMA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ZONDA

Die Daten zur Verträglichkeit wurden von den behandelnden Prüfarzten erhoben und gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Verträglichkeit* erfolgte verblindet. Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der *Safety*-Population. Die *Safety*-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben. Für die Studie ZONDA liegt ein randomisiertes Studiendesign vor, wobei die Randomisierung der Teilnehmer mittels eines IWRS/IVRS erfolgte. Neben den behandelnden Personen waren auch die Teilnehmer verblindet. Die Ergebnisse zum Endpunkt wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes *Verträglichkeit* als niedrig eingestuft werden.

SIROCCO

Die Daten zur Verträglichkeit wurden von den behandelnden Prüfern erhoben und gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert. Die Endpunkterheber sowie die Studienteilnehmer waren verblindet. Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. In die Analyse des Endpunkts *Verträglichkeit* ging die *Safety*-Population ein. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential des Endpunktes beeinflussen können. Aus diesem Grund kann das Verzerrungspotential des Endpunktes *Verträglichkeit* als niedrig eingestuft werden.

CALIMA

Die Daten zur Verträglichkeit wurden von den behandelnden Prüfern erhoben und gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) kodiert. Die Datenerhebung für den Endpunkt *Verträglichkeit* erfolgte verblindet. Die Auswertung der Daten erfolgte auf Basis der *Safety*-Population. Die *Safety*-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte vor. Der Patientenfluss wurde nachvollziehbar beschrieben. Aus diesen Gründen kann das Verzerrungspotential des Endpunktes *Verträglichkeit* als niedrig eingestuft werden.

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

UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten**ZONDA, SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Patienten mit UE/SUE/UE, die zum Therapieabbruch führten

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
UE					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73	55 (75,3)	0,51 [0,21;1,23];	0,91 [0,77; 1,08];	-0,07 [-0,20; 0,06];
zVT	75	62 (82,7)	0,135	0,277	0,273
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	59	51 (86,4)	0,78 [0,24;2,54];	0,99 [0,86; 1,14];	-0,01 [-0,13; 0,12];
zVT	55	48 (87,3)	0,676	0,895	0,895
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	43	38 (88,4)	n.b.;	1,06 [0,89; 1,25];	0,05 [-0,10; 0,19];
zVT	43	36 (83,7)	n.b.	0,535	0,533
SUE					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73	7 (9,6)	0,42 [0,15; 1,15];	0,51 [0,22; 1,20];	-0,09 [-0,20; 0,02];
zVT	75	14 (18,7)	0,091	0,124	0,109
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	59	11 (18,6)	0,72 [0,27; 1,88];	0,79 [0,39; 1,61];	-0,05 [-0,20; 0,10];
zVT	55	13 (23,6)	0,499	0,515	0,514
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	43	8 (18,6)	2,45 [0,62; 9,68];	1,33 [0,51; 3,52];	0,05 [-0,11; 0,20];
zVT	43	6 (14,0)	0,202	0,561	0,558
UE, die zum Therapieabbruch führten					
ZONDA					
Benra 30 mg Q8W	73	3 (4,1)	n.b.;	1,54 [0,27; 8,96];	0,01 [-0,04; 0,07];
zVT	75	2 (2,7)	n.b.	0,630	0,628

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
SIROCCO					
Benra 30 mg Q8W	59	0 (0,0)	n.b.; n.b.	0,31 [0,01; 7,48];	-0,02 [-0,05; 0,02];
zVT	55	1 (1,8)		0,472	0,313
CALIMA					
Benra 30 mg Q8W	43	1 (2,3)	n.b.; n.b.	3,00 [0,13; 71,66];	0,02 [-0,02; 0,07];
zVT	43	0 (0,0)		0,497	0,312
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariate Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA als Kovariate OCS-Behandlung (Baseline), eingeschlossen.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmer in der <i>Safety</i>-Population; OCS: orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [16]</p>					

ZONDA

Für die Studie ZONDA konnten weder für die *UE*, noch für die *SUE* oder den *Therapieabbruch aufgrund von UE* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (Tabelle 4-105).

SIROCCO

Für die Studie SIROCCO konnten weder für die *UE*, noch für die *SUE* oder den *Therapieabbruch aufgrund von UE* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Demzufolge liegt auch bei der Studie SIROCCO kein Unterschied in der Verträglichkeit zwischen den Behandlungsgruppen vor (Tabelle 4-105).

CALIMA

Die Ergebnisse der Studie CALIMA zu *UE*, *SUE* und *Therapieabbruch aufgrund von UE* bestätigen die Ergebnisse der Studien SIROCCO und ZONDA. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied in der Verträglichkeit zwischen den Behandlungsgruppen vor (Tabelle 4-105).

Das heißt im Hinblick auf den Endpunkt *Verträglichkeit*, war eine Behandlung mit Benralizumab in den für die Nutzenbewertung relevanten Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA genauso sicher wie eine Behandlung mit der zVT.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-106: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Verträglichkeit, Patienten mit UE/SUE/UE, die zum Therapieabbruch führten

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
UE					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Benra 30 mg Q8W	61	46 (75,4)	0,69 [0,25; 1,91];	0,95 [0,78; 1,17];	-0,04 [-0,20; 0,12];
zVT	48	38 (79,2)	0,473	0,640	0,641
SUE					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Benra 30 mg Q8W	61	7 (11,5)	0,59 [0,19; 1,85];	0,69 [0,27; 1,76];	-0,05 [-0,18; 0,08];
zVT	48	8 (16,7)	0,367	0,437	0,442
UE, die zum Therapieabbruch führten					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Benra 30 mg Q8W	61	3 (4,9)	3,54 [0,28; 44,27];	2,36 [0,25; 21,98];	0,03 [-0,04; 0,10];
zVT	48	1 (2,1)	0,327	0,451	0,412
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>c: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmer in der <i>Safety</i>-Population; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [16]</p>					

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Auch in der Sensitivitätsanalyse für die Studie ZONDA konnten weder für die *UE*, noch für die *SUE* oder den *Therapieabbruch aufgrund von UE* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Somit bestätigten die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse auch nach Abzug der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) die Ergebnisse der Hauptanalyse (Tabelle 4-106).

UE von besonderem Interesse**ZONDA, SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-107: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, UE von besonderem Interesse

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse					
ZONDA					
(1) Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	73	2 (2,7)	0,21 [0,04; 1,07]; 0,061	0,26 [0,06; 1,17]; 0,079	-0,08 [-0,16; -0,00]; 0,050
zVT	75	8 (10,7)			
<i>davon Pneumonie</i>					
Benra 30 mg Q8W	73	2 (2,7)	0,58 [0,08; 4,00]; 0,577	0,68 [0,12; 3,98]; 0,673	-0,01 [-0,07; 0,05]; 0,670
zVT	75	3 (4,0)			
<i>davon Influenza</i>					
Benra 30 mg Q8W	73	0 (0,0)	n.b.; n.b.	0,21 [0,01; 4,21]; 0,304	-0,03 [-0,06; 0,01]; 0,152
zVT	75	2 (2,7)			
<i>davon atypische Pneumonie</i>					
Benra 30 mg Q8W	73	0 (0,0)	n.b.; n.b.	0,34 [0,01; 8,27]; 0,509	-0,01 [-0,04; 0,01]; 0,314
zVT	75	1 (1,3)			
<i>davon chronische Sinusitis</i>					
Benra 30 mg Q8W	73	0 (0,0)	n.b.; n.b.	0,34 [0,01; 8,27]; 0,509	-0,01 [-0,04; 0,01]; 0,314
zVT	75	1 (1,3)			
<i>davon Dickdarmabszess</i>					
Benra 30 mg Q8W	73	0 (0,0)	n.b.; n.b.	0,34 [0,01; 8,27]; 0,509	-0,01 [-0,04; 0,01]; 0,314
zVT	75	1 (1,3)			
<i>davon Staphylokokkenpneumonie</i>					
Benra 30 mg Q8W	73	0 (0,0)	n.b.; n.b.	0,34 [0,01; 8,27]; 0,509	-0,01 [-0,04; 0,01]; 0,314
zVT	75	1 (1,3)			

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
(2) Helmintheninfektion					
Helmintheninfektion					
Benra 30 mg Q8W	73	0 (0,0)	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	75	0 (0,0)			
(3) Beliebige Hypersensitivität					
Beliebige Hypersensitivität					
Benra 30 mg Q8W	73	2 (2,7)	n.b.; n.b.	2,05 [0,19; 22,17]; 0,553	0,01 [-0,03; 0,06]; 0,545
zVT	75	1 (1,3)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Benra 30 mg Q8W	73	1 (1,4)	n.b.; n.b.	1,03 [0,07; 16,12]; 0,985	0,00 [-0,04; 0,04]; 0,985
zVT	75	1 (1,3)			
<i>davon Urtikaria</i>					
Benra 30 mg Q8W	73	1 (1,4)	n.b.; n.b.	1,03 [0,07; 16,12]; 0,985	0,00 [-0,04; 0,04]; 0,985
zVT	75	1 (1,3)			
Erkrankung des Immunsystems					
Benra 30 mg Q8W	73	1 (1,4)	n.b.; n.b.	3,08 [0,13; 74,43]; 0,489	0,01 [-0,01; 0,04]; 0,314
zVT	75	0 (0,0)			
<i>davon Hypersensitivität gegenüber dem Medikament</i>					
Benra 30 mg Q8W	73	1 (1,4)	n.b.; n.b.	3,08 [0,13; 74,43]; 0,489	0,01 [-0,01; 0,04]; 0,314
zVT	75	0 (0,0)			
(4) Hypersensitivität des Typs III					
Hypersensitivität des Typs III					
Benra 30 mg Q8W	73	0 (0,0)	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	75	0 (0,0)			
(5) Neubildungen					
Neubildungen					
Benra 30 mg Q8W	73	0 (0,0)	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	75	0 (0,0)			

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

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
SIROCCO					
(1) Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	59	3 (5,1)	1,07 [0,16; 7,04]; 0,941	1,40 [0,24; 8,06]; 0,707	0,01 [-0,06; 0,09]; 0,704
zVT	55	2 (3,6)			
<i>davon bullöse Impetigo</i>					
Benra 30 mg Q8W	59	1 (1,7)	n.b.; n.b.	2,80 [0,12; 67,32]; 0,526	0,02 [-0,02; 0,05]; 0,313
zVT	55	0 (0,0)			
<i>davon Cellulitis</i>					
Benra 30 mg Q8W	59	1 (1,7)	n.b.; n.b.	2,80 [0,12; 67,32]; 0,526	0,02 [-0,02; 0,05]; 0,313
zVT	55	0 (0,0)			
<i>davon chronische Sinusitis</i>					
Benra 30 mg Q8W	59	1 (1,7)	n.b.; n.b.	2,80 [0,12; 67,32]; 0,526	0,02 [-0,02; 0,05]; 0,313
zVT	55	0 (0,0)			
<i>davon Influenza</i>					
Benra 30 mg Q8W	59	0 (0,0)	n.b.; n.b.	0,31 [0,01; 7,48]; 0,472	-0,02 [-0,05; 0,02]; 0,313
zVT	55	1 (1,8)			
<i>davon bakterielle Harnwegsinfektion</i>					
Benra 30 mg Q8W	59	0 (0,0)	n.b.; n.b.	0,31 [0,01; 7,48]; 0,472	-0,02 [-0,05; 0,02]; 0,313
zVT	55	1 (1,8)			
(2) Helmintheninfektion					
Helmintheninfektion					
Benra 30 mg Q8W	59	0 (0,0)	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	55	0 (0,0)			
(3) Beliebige Hypersensitivität					
Beliebige Hypersensitivität					
Benra 30 mg Q8W	59	1 (1,7)	0,32 [0,02; 4,24]; 0,390	0,31 [0,03; 2,90]; 0,305	-0,04 [-0,11; 0,03]; 0,282
zVT	55	3 (5,5)			

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

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Benra 30 mg Q8W	59	0 (0,0)	n.b.; n.b.	0,13 [0,01; 2,52]; 0,179	-0,05 [-0,11; 0,01]; 0,075
zVT	55	3 (5,5)			
<i>davon Urtikaria</i>					
Benra 30 mg Q8W	59	0 (0,0)	n.b.; n.b.	0,13 [0,01; 2,52]; 0,179	-0,05 [-0,11; 0,01]; 0,075
zVT	55	3 (5,5)			
Erkrankung des Immunsystems					
Benra 30 mg Q8W	59	1 (1,7)	n.b.; n.b.	2,80 [0,12; 67,32]; 0,526	0,02 [-0,02; 0,05]; 0,313
zVT	55	0 (0,0)			
<i>davon Hypersensitivität gegenüber dem Medikament</i>					
Benra 30 mg Q8W	59	1 (1,7)	n.b.; n.b.	2,80 [0,12; 67,32]; 0,526	0,02 [-0,02; 0,05]; 0,313
zVT	55	0 (0,0)			
(4) Hypersensitivität des Typs III					
Hypersensitivität des Typs III					
Benra 30 mg Q8W	59	0 (0,0)	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	55	0 (0,0)			
(5) Neubildungen					
Neubildungen					
Benra 30 mg Q8W	59	0 (0,0)	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	55	0 (0,0)			
CALIMA					
(1) Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	43	2 (4,7)	n.b.; n.b.	2,00 [0,19; 21,25]; 0,565	0,02 [-0,05; 0,10]; 0,556
zVT	43	1 (2,3)			
<i>davon Bronchitis Haemophilus</i>					
Benra 30 mg Q8W	43	1 (2,3)	n.b.; n.b.	3,00 [0,13; 71,66]; 0,497	0,02 [-0,02; 0,07]; 0,312
zVT	43	0 (0,0)			

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
davon Bronchitis					
Benra 30 mg Q8W	43	1 (2,3)	n.b.; n.b.	3,00 [0,13; 71,66]; 0,497	0,02 [-0,02; 0,07]; 0,312
zVT	43	0 (0,0)			
davon bakterielle Pneumonie					
Benra 30 mg Q8W	43	0 (0,0)	n.b.; n.b.	0,33 [0,01; 7,96]; 0,497	-0,02 [-0,07; 0,02]; 0,312
zVT	43	1 (2,3)			
davon Pseudomonas Infektion					
Benra 30 mg Q8W	43	0 (0,0)	n.b.; n.b.	0,33 [0,01; 7,96]; 0,497	-0,02 [-0,07; 0,02]; 0,312
zVT	43	1 (2,3)			
(2) Helmintheninfektion					
Helmintheninfektion					
Benra 30 mg Q8W	43	0 (0,0)	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	43	0 (0,0)			
(3) Beliebige Hypersensitivität					
Beliebige Hypersensitivität					
Benra 30 mg Q8W	43	3 (7,0)	0,46 [0,09; 2,37]; 0,355	0,60 [0,15; 2,36]; 0,464	-0,05 [-0,17; 0,08]; 0,456
zVT	43	5 (11,6)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Benra 30 mg Q8W	43	1 (2,3)	0,31 [0,03; 3,39]; 0,335	0,33 [0,04; 3,08]; 0,333	-0,05 [-0,13; 0,04]; 0,303
zVT	43	3 (7,0)			
davon Hypersensitivität gegenüber dem Medikament					
Benra 30 mg Q8W	43	0 (0,0)	n.b.; n.b.	0,33 [0,01; 7,96]; 0,497	-0,02 [-0,07; 0,02]; 0,312
zVT	43	1 (2,3)			
davon papulöse Urtikaria					
Benra 30 mg Q8W	43	1 (2,3)	n.b.; n.b.	3,00 [0,13; 71,66]; 0,497	0,02 [-0,02; 0,07]; 0,312
zVT	43	0 (0,0)			
davon Urtikaria					
Benra 30 mg Q8W	43	0 (0,0)	n.b.; n.b.	0,20 [0,01; 4,05]; 0,294	-0,05 [-0,11; 0,02]; 0,148
zVT	43	2 (4,7)			

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

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Erkrankungen des Auges					
Benra 30 mg Q8W	43	0 (0,0)	n.b.; n.b.	0,20 [0,01; 4,05]; 0,294	-0,05 [-0,11; 0,02]; 0,148
zVT	43	2 (4,7)			
<i>davon Schwellung des Auges</i>					
Benra 30 mg Q8W	43	0 (0,0)	n.b.; n.b.	0,20 [0,01; 4,05]; 0,294	-0,05 [-0,11; 0,02]; 0,148
zVT	43	2 (4,7)			
Erkrankung des Immunsystems					
Benra 30 mg Q8W	43	1 (2,3)	n.b.; n.b.	3,00 [0,13; 71,66]; 0,497	0,02 [-0,02; 0,07]; 0,312
zVT	43	0 (0,0)			
<i>davon anaphylaktische Reaktion</i>					
Benra 30 mg Q8W	43	1 (2,3)	n.b.; n.b.	3,00 [0,13; 71,66]; 0,497	0,02 [-0,02; 0,07]; 0,312
zVT	43	0 (0,0)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Benra 30 mg Q8W	43	1 (2,3)	n.b.; n.b.	3,00 [0,13; 71,66]; 0,497	0,02 [-0,02; 0,07]; 0,312
zVT	43	0 (0,0)			
<i>davon Kehlkopfentzündung</i>					
Benra 30 mg Q8W	43	1 (2,3)	n.b.; n.b.	3,00 [0,13; 71,66]; 0,497	0,02 [-0,02; 0,07]; 0,312
zVT	43	0 (0,0)			
(4) Hypersensitivität des Typs III					
Hypersensitivität des Typs III					
Benra 30 mg Q8W	43	0 (0,0)	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	43	0 (0,0)			
(5) Neubildungen					
Neubildungen					
Benra 30 mg Q8W	43	0 (0,0)	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	43	0 (0,0)			

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariate Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA als Kovariate OCS-Behandlung (Baseline), eingeschlossen.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmer in der <i>Safety</i>-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; OCS: orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [16]</p>					

Um das Sicherheitsprofil von Benralizumab genau zu untersuchen, wurden im Studienprotokoll der pivotalen Zulassungsstudien SIROCCO und CALIMA UE von besonderem Interesse definiert. Per definitionem sind die UE von besonderem Interesse: (1) Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen, (2) Helmintheninfektion, (3) eine beliebige Hypersensitivität, (4) eine Hypersensitivität des Typs III, sowie (5) Neubildungen. Diese wurden gesondert ausgewertet und im Studienbericht ausführlich dargestellt. Im Rahmen des Dossiers wurden die UE von besonderem Interesse ebenfalls für die Studie ZONDA ausgewertet und dargestellt (Tabelle 4-107).

ZONDA

In der Studie ZONDA konnten, bezogen auf die *UE von besonderem Interesse*, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden. Demzufolge liegt kein Unterschied in der Verträglichkeit zwischen den Behandlungsgruppen vor (Tabelle 4-107).

SIROCCO

Bezogen auf den Endpunkt *UE von besonderem Interesse* wurde in der Studie SIROCCO kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Demzufolge liegt auch in der Studie SIROCCO kein Unterschied in der Verträglichkeit zwischen den Behandlungsgruppen vor (Tabelle 4-107).

CALIMA

Die Ergebnisse der Studie CALIMA liefern ebenfalls keinen Hinweis auf ein häufigeres Auftreten von *UE von besonderem Interesse* durch die Behandlung mit Benralizumab. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Hinblick auf die Verträglichkeit der Interventionen (Tabelle 4-107).

Das heißt, im Hinblick auf den Endpunkt *Verträglichkeit*, war eine Behandlung mit Benralizumab in den für die Nutzenbewertung relevanten Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA genauso sicher wie eine Behandlung mit der zVT.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-108: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für unerwünschte Ereignisse, UE von besonderem Interesse

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
UE von besonderem Interesse					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
(1) Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	61	2 (3,3)	0,22 [0,04; 1,15];	0,26 [0,06; 1,24];	-0,09 [-0,20; 0,01];
zVT	48	6 (12,5)	0,072	0,092	0,081
<i>davon Pneumonie</i>					
Benra 30 mg Q8W	61	2 (3,3)	0,63 [0,08; 5,07];	0,79 [0,11; 5,38];	-0,01 [-0,08; 0,06];
zVT	48	2 (4,2)	0,662	0,807	0,809
<i>davon atypische Pneumonie</i>					
Benra 30 mg Q8W	61	0 (0,0)	n.b.;	0,26 [0,01; 6,33];	-0,02 [-0,06; 0,02];
zVT	48	1 (2,1)	n.b.	0,411	0,312
<i>davon chronische Sinusitis</i>					
Benra 30 mg Q8W	61	0 (0,0)	n.b.;	0,26 [0,01; 6,33];	-0,02 [-0,06; 0,02];
zVT	48	1 (2,1)	n.b.	0,411	0,312
<i>davon Influenza</i>					
Benra 30 mg Q8W	61	0 (0,0)	n.b.;	0,26 [0,01; 6,33];	-0,02 [-0,06; 0,02];
zVT	48	1 (2,1)	n.b.	0,411	0,312
<i>davon Staphylokokkenpneumonie</i>					
Benra 30 mg Q8W	61	0 (0,0)	n.b.;	0,26 [0,01; 6,33];	-0,02 [-0,06; 0,02];
zVT	48	1 (2,1)	n.b.	0,411	0,312
(2) Helmintheninfektion					
Helmintheninfektion					
Benra 30 mg Q8W	61	0 (0,0)	n.b.;	n.b.;	n.b.;
zVT	48	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
(3) Beliebige Hypersensitivität					
Beliebige Hypersensitivität					
Benra 30 mg Q8W	61	2 (3,3)	n.b.; n.b.	1,57 [0,15; 16,84]; 0,708	0,01 [-0,05; 0,07]; 0,697
zVT	48	1 (2,1)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Benra 30 mg Q8W	61	1 (1,6)	n.b.; n.b.	0,79 [0,05; 12,26]; 0,864	-0,00 [-0,06; 0,05]; 0,866
zVT	48	1 (2,1)			
<i>davon Urtikaria</i>					
Benra 30 mg Q8W	61	1 (1,6)	n.b.; n.b.	0,79 [0,05; 12,26]; 0,864	-0,00 [-0,06; 0,05]; 0,866
zVT	48	1 (2,1)			
Erkrankungen des Immunsystems					
Benra 30 mg Q8W	61	1 (1,6)	n.b.; n.b.	2,37 [0,10; 56,94]; 0,595	0,02 [-0,02; 0,05]; 0,313
zVT	48	0 (0,0)			
<i>davon Hypersensitivität gegenüber dem Medikament</i>					
Benra 30 mg Q8W	61	1 (1,6)	n.b.; n.b.	2,37 [0,10; 56,94]; 0,595	0,02 [-0,02; 0,05]; 0,313
zVT	48	0 (0,0)			
(4) Hypersensitivität des Typs III					
Hypersensitivität des Typs III					
Benra 30 mg Q8W	61	0 (0,0)	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	48	0 (0,0)			
(5) Neubildungen					
Neubildungen					
Benra 30 mg Q8W	61	0 (0,0)	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	48	0 (0,0)			
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>c: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmer in der <i>Safety</i>-Population; n.b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [16]</p>					

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

Auch nach Abzug der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) wurden in der Studie ZONDA bezogen auf die *UE von besonderem Interesse* keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (Tabelle 4-108). Somit bestätigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse.

UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$ **ZONDA, SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-109: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$

Behandlung	N	Patienten mit ≥ 1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$					
ZONDA					
Beliebiges unerwünschtes Ereignis					
Benra 30 mg Q8W	73	55 (75,3)	0,51 [0,21; 1,23];	0,91 [0,77; 1,08];	-0,07 [-0,20; 0,06];
zVT	75	62 (82,7)	0,135	0,277	0,273
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	73	35 (47,9)	0,45 [0,22; 0,91];	0,75 [0,56; 1,00];	-0,16 [-0,32; -0,00];
zVT	75	48 (64,0)	0,027	0,053	0,046
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Benra 30 mg Q8W	73	11 (15,1)	0,19 [0,08; 0,46];	0,38 [0,20; 0,69];	-0,25 [-0,39; -0,11];
zVT	75	30 (40,0)	<0,001	0,002	<0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Benra 30 mg Q8W	73	11 (15,1)	1,06 [0,41; 2,74];	1,13 [0,51; 2,50];	0,02 [-0,10; 0,13];
zVT	75	10 (13,3)	0,908	0,762	0,762
Erkrankungen des Nervensystems					
Benra 30 mg Q8W	73	12 (16,4)	1,53 [0,55; 4,22];	1,54 [0,67; 3,55];	0,06 [-0,05; 0,17];
zVT	75	8 (10,7)	0,412	0,310	0,304
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Benra 30 mg Q8W	73	10 (13,7)	1,47 [0,53; 4,11];	1,28 [0,54; 3,07];	0,03 [-0,08; 0,14];
zVT	75	8 (10,7)	0,463	0,574	0,573

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	73	7 (9,6)	0,57 [0,18; 1,77];	0,72 [0,29; 1,79];	-0,04 [-0,14; 0,06];
zVT	75	10 (13,3)	0,332	0,478	0,473
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Benra 30 mg Q8W	73	8 (11,0)	1,03 [0,33; 3,18];	1,17 [0,45; 3,07];	0,02 [-0,08; 0,11];
zVT	75	7 (9,3)	0,966	0,744	0,743
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Benra 30 mg Q8W	73	8 (11,0)	1,44 [0,44; 4,64];	1,37 [0,50; 3,75];	0,03 [-0,06; 0,12];
zVT	75	6 (8,0)	0,545	0,541	0,539
Gefäßerkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	73	6 (8,2)	2,41 [0,56; 10,31];	2,05 [0,53; 7,91];	0,04 [-0,03; 0,12];
zVT	75	3 (4,0)	0,234	0,295	0,283
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Benra 30 mg Q8W	73	2 (2,7)	0,29 [0,06; 1,54];	0,34 [0,07; 1,64];	-0,05 [-0,12; 0,02];
zVT	75	6 (8,0)	0,148	0,180	0,152
Herzerkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	73	3 (4,1)	1,01 [0,19; 5,36];	1,03 [0,21; 4,93];	0,00 [-0,06; 0,06];
zVT	75	3 (4,0)	0,993	0,973	0,973
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Benra 30 mg Q8W	73	3 (4,1)	n.b.;	1,54 [0,27; 8,96];	0,01 [-0,04; 0,07];
zVT	75	2 (2,7)	n.b.	0,630	0,628
Untersuchungen					
Benra 30 mg Q8W	73	2 (2,7)	0,67 [0,10; 4,27];	0,68 [0,12; 3,98];	-0,01 [-0,07; 0,05];
zVT	75	3 (4,0)	0,670	0,673	0,670
Psychiatrische Erkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	73	1 (1,4)	0,32 [0,03; 3,33];	0,34 [0,04; 3,22];	-0,03 [-0,08; 0,03];
zVT	75	3 (4,0)	0,338	0,348	0,319

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
SIROCCO					
Beliebiges unerwünschtes Ereignis					
Benra 30 mg Q8W	59	51 (86,4)	0,78 [0,24; 2,54]; 0,676	0,99 [0,86; 1,14]; 0,895	-0,01 [-0,13; 0,12]; 0,895
zVT	55	48 (87,3)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	59	42 (71,2)	2,03 [0,88; 4,66]; 0,095	1,22 [0,93; 1,61]; 0,153	0,13 [-0,04; 0,30]; 0,143
zVT	55	32 (58,2)			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Benra 30 mg Q8W	59	22 (37,3)	0,88 [0,39; 1,97]; 0,751	0,89 [0,57; 1,40]; 0,621	-0,05 [-0,22; 0,13]; 0,621
zVT	55	23 (41,8)			
Skelettmuskulatur- und Bindegewebsstörungen					
Benra 30 mg Q8W	59	23 (39,0)	2,25 [0,91; 5,60]; 0,080	1,79 [0,99; 3,23]; 0,055	0,17 [0,01; 0,34]; 0,042
zVT	55	12 (21,8)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Benra 30 mg Q8W	59	15 (25,4)	1,08 [0,42; 2,76]; 0,868	1,08 [0,56; 2,05]; 0,825	0,02 [-0,14; 0,18]; 0,824
zVT	55	13 (23,6)			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Benra 30 mg Q8W	59	18 (30,5)	3,37 [1,20; 9,49]; 0,021	2,40 [1,09; 5,29]; 0,030	0,18 [0,03; 0,32]; 0,018
zVT	55	7 (12,7)			
Erkrankungen des Nervensystems					
Benra 30 mg Q8W	59	13 (22,0)	2,08 [0,68; 6,43]; 0,202	2,02 [0,83; 4,94]; 0,124	0,11 [-0,02; 0,25]; 0,104
zVT	55	6 (10,9)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Benra 30 mg Q8W	59	6 (10,2)	0,84 [0,24; 2,89]; 0,780	0,70 [0,26; 1,89]; 0,480	-0,04 [-0,16; 0,08]; 0,478
zVT	55	8 (14,5)			
Untersuchungen					
Benra 30 mg Q8W	59	8 (13,6)	1,68 [0,47; 6,08]; 0,426	1,49 [0,52; 4,28]; 0,458	0,04 [-0,07; 0,16]; 0,449
zVT	55	5 (9,1)			

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

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Benra 30 mg Q8W	59	5 (8,5)	0,80 [0,22; 2,91]; 0,734	0,67 [0,22; 1,98]; 0,463	-0,04 [-0,16; 0,07]; 0,461
zVT	55	7 (12,7)			
Gefäßerkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	59	3 (5,1)	n.b.; n.b.	0,93 [0,20; 4,43]; 0,930	-0,00 [-0,09; 0,08]; 0,930
zVT	55	3 (5,5)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Benra 30 mg Q8W	59	3 (5,1)	n.b.; n.b.	1,40 [0,24; 8,06]; 0,707	0,01 [-0,06; 0,09]; 0,704
zVT	55	2 (3,6)			
Herzerkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	59	3 (5,1)	n.b.; n.b.	2,80 [0,30; 26,09]; 0,367	0,03 [-0,03; 0,10]; 0,334
zVT	55	1 (1,8)			
Psychiatrische Erkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	59	1 (1,7)	n.b.; n.b.	0,31 [0,03; 2,90]; 0,305	-0,04 [-0,11; 0,03]; 0,282
zVT	55	3 (5,5)			
Erkrankungen des Auges					
Benra 30 mg Q8W	59	3 (5,1)	n.b.; n.b.	6,53 [0,35; 123,68]; 0,211	0,05 [-0,01; 0,11]; 0,075
zVT	55	0 (0,0)			
Gutartige, bösartige und unspezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)					
Benra 30 mg Q8W	59	2 (3,4)	n.b.; n.b.	1,86 [0,17; 19,99]; 0,607	0,02 [-0,04; 0,07]; 0,596
zVT	55	1 (1,8)			
Erkrankungen des Immunsystems					
Benra 30 mg Q8W	59	2 (3,4)	n.b.; n.b.	4,67 [0,23; 95,10]; 0,317	0,03 [-0,01; 0,08]; 0,150
zVT	55	0 (0,0)			
CALIMA					
Beliebiges unerwünschtes Ereignis					
Benra 30 mg Q8W	43	38 (88,4)	n.b.; n.b.	1,06 [0,89; 1,25]; 0,535	0,05 [-0,10; 0,19]; 0,533
zVT	43	36 (83,7)			

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

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	43	30 (69,8)	0,77 [0,25; 2,34];	0,94 [0,72; 1,22];	-0,05 [-0,24; 0,14];
zVT	43	32 (74,4)	0,644	0,631	0,630
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Benra 30 mg Q8W	43	16 (37,2)	1,11 [0,42; 2,93];	1,00 [0,58; 1,73];	0,00 [-0,20; 0,20];
zVT	43	16 (37,2)	0,841	1,000	1,000
Skelettmuskulatur- und Bindegewebsstörungen					
Benra 30 mg Q8W	43	10 (23,3)	1,48 [0,44; 5,00];	1,11 [0,50; 2,46];	0,02 [-0,15; 0,20];
zVT	43	9 (20,9)	0,525	0,795	0,795
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Benra 30 mg Q8W	43	7 (16,3)	n.b.;	0,70 [0,29; 1,67];	-0,07 [-0,24; 0,10];
zVT	43	10 (23,3)	n.b.	0,421	0,415
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Benra 30 mg Q8W	43	5 (11,6)	n.b.;	0,50 [0,19; 1,34];	-0,12 [-0,27; 0,04];
zVT	43	10 (23,3)	n.b.	0,169	0,150
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Benra 30 mg Q8W	43	5 (11,6)	0,33 [0,08; 1,31];	0,56 [0,20; 1,52];	-0,09 [-0,25; 0,06];
zVT	43	9 (20,9)	0,114	0,253	0,239
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Benra 30 mg Q8W	43	6 (14,0)	n.b.;	2,00 [0,53; 7,49];	0,07 [-0,06; 0,20];
zVT	43	3 (7,0)	n.b.	0,303	0,287
Untersuchungen					
Benra 30 mg Q8W	43	4 (9,3)	0,78 [0,18; 3,46];	0,80 [0,23; 2,78];	-0,02 [-0,15; 0,11];
zVT	43	5 (11,6)	0,745	0,725	0,724
Erkrankungen des Nervensystems					
Benra 30 mg Q8W	43	1 (2,3)	0,04 [0,00; 0,50];	0,13 [0,02; 0,96];	-0,16 [-0,29; -0,04];
zVT	43	8 (18,6)	0,013	0,045	0,011

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

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Psychiatrische Erkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	43	5 (11,6)	1,13 [0,24; 5,27]; 0,880	1,25 [0,36; 4,34]; 0,725	0,02 [-0,11; 0,15]; 0,724
zVT	43	4 (9,3)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Benra 30 mg Q8W	43	3 (7,0)	n.b.; n.b.	1,00 [0,21; 4,68]; 1,000	0,00 [-0,11; 0,11]; 1,000
zVT	43	3 (7,0)			
Erkrankungen des Auges					
Benra 30 mg Q8W	43	1 (2,3)	0,30 [0,03; 3,36]; 0,329	0,33 [0,04; 3,08]; 0,333	-0,05 [-0,13; 0,04]; 0,303
zVT	43	3 (7,0)			
Gefäßerkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	43	2 (4,7)	1,20 [0,14; 10,27]; 0,867	1,00 [0,15; 6,78]; 1,000	0,00 [-0,09; 0,09]; 1,000
zVT	43	2 (4,7)			
Erkrankungen des Immunsystems					
Benra 30 mg Q8W	43	2 (4,7)	n.b.; n.b.	2,00 [0,19; 21,25]; 0,565	0,02 [-0,05; 0,10]; 0,556
zVT	43	1 (2,3)			
Hormonstörungen					
Benra 30 mg Q8W	43	2 (4,7)	n.b.; n.b.	5,00 [0,25; 101,19]; 0,294	0,05 [-0,02; 0,11]; 0,148
zVT	43	0 (0,0)			
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariate Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA als Kovariate OCS-Behandlung (Baseline), eingeschlossen.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmer in der <i>Safety</i>-Population; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [16]</p>					

ZONDA

In der Studie ZONDA konnten bezogen auf die *UE nach Häufigkeit $\geq 3\%$* für die *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (OR [95%-KI]: 0,45 [0,22; 0,91]; $p=0,027$) und die *SOC der Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 0,19 [0,08; 0,46]; $p<0,001$) zugunsten des Benralizumab-Arms beobachtet werden. Weitere statistisch signifikante Unterschiede konnten zwischen den Behandlungsgruppen nicht beobachtet werden (Tabelle 4-109).

SIROCCO

Bezogen auf den Endpunkt *UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$* lag in der Studie SIROCCO ein statistisch signifikanter Unterschied für die *allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (OR [95%-KI]: 3,37 [1,20; 9,49]; $p=0,021$) zugunsten des zVT-Arms vor. Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht beobachtet (Tabelle 4-109).

CALIMA

In der Studie CALIMA zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei den *UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$* für die *Erkrankungen des Nervensystems* (OR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,50]; $p=0,013$) zugunsten des Benralizumab-Arms. Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden nicht beobachtet (Tabelle 4-109).

Über alle SOC hinweg zeigt sich ein vergleichbares Sicherheitsprofil von Benralizumab und der zVT.

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA – Ausschluss von Protokollabweichern

Tabelle 4-110: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für unerwünschte Ereignisse, UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$

Behandlung	N	Patienten mit ≥ 1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Beliebiges unerwünschtes Ereignis					
Benra 30 mg Q8W	61	46 (75,4)	0,69 [0,25; 1,91];	0,95 [0,78; 1,17];	-0,04 [-0,20; 0,12];
zVT	48	38 (79,2)	0,473	0,640	0,641
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	61	28 (45,9)	0,52 [0,23; 1,20];	0,79 [0,55; 1,13];	-0,12 [-0,31; 0,06];
zVT	48	28 (58,3)	0,124	0,195	0,193

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

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Benra 30 mg Q8W	61	10 (16,4)	0,22 [0,08; 0,62];	0,41 [0,21; 0,81];	-0,23 [-0,40; -0,07];
zVT	48	19 (39,6)	0,004	0,009	0,006
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Benra 30 mg Q8W	61	10 (16,4)	1,04 [0,35; 3,12];	1,12 [0,46; 2,73];	0,02 [-0,12; 0,15];
zVT	48	7 (14,6)	0,939	0,796	0,795
Erkrankungen des Nervensystems					
Benra 30 mg Q8W	61	10 (16,4)	1,64 [0,50; 5,42];	1,57 [0,58; 4,30];	0,06 [-0,07; 0,19];
zVT	48	5 (10,4)	0,416	0,376	0,356
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Benra 30 mg Q8W	61	9 (14,8)	1,60 [0,48; 5,31];	1,42 [0,51; 3,95];	0,04 [-0,08; 0,17];
zVT	48	5 (10,4)	0,444	0,506	0,493
Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	61	6 (9,8)	0,65 [0,19; 2,27];	0,67 [0,24; 1,88];	-0,05 [-0,17; 0,08];
zVT	48	7 (14,6)	0,502	0,450	0,456
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Benra 30 mg Q8W	61	6 (9,8)	1,19 [0,27; 5,20];	1,18 [0,35; 3,95];	0,02 [-0,09; 0,12];
zVT	48	4 (8,3)	0,817	0,788	0,785
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Benra 30 mg Q8W	61	4 (6,6)	0,53 [0,13; 2,23];	0,63 [0,18; 2,22];	-0,04 [-0,15; 0,07];
zVT	48	5 (10,4)	0,384	0,471	0,477
Gefäßerkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	61	6 (9,8)	1,83 [0,42; 8,00];	1,57 [0,41; 5,97];	0,04 [-0,07; 0,14];
zVT	48	3 (6,3)	0,424	0,505	0,488
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths					
Benra 30 mg Q8W	61	3 (4,9)	n.b.;	1,18 [0,21; 6,78];	0,01 [-0,07; 0,09];
Placebo	48	2 (4,2)	n.b.	0,853	0,851

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Herzerkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	61	3 (4,9)	n.b.; n.b.	2,36 [0,25; 21,98];	0,03 [-0,04; 0,10];
zVT	48	1 (2,1)		0,451	0,412
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Benra 30 mg Q8W	61	2 (3,3)	0,68 [0,09; 5,28];	0,79 [0,11; 5,38];	-0,01 [-0,08; 0,06];
zVT	48	2 (4,2)	0,715	0,807	0,809
Psychiatrische Erkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	61	1 (1,6)	0,24 [0,02; 2,53];	0,26 [0,03; 2,44];	-0,05 [-0,12; 0,03];
zVT	48	3 (6,3)	0,235	0,240	0,232
Endokrine Erkrankungen					
Benra 30 mg Q8W	61	2 (3,3)	n.b.; n.b.	1,57 [0,15; 16,84];	0,01 [-0,05; 0,07];
zVT	48	1 (2,1)		0,708	0,697
Untersuchungen					
Benra 30 mg Q8W	61	2 (3,3)	1,44 [0,12; 17,46];	1,57 [0,15; 16,84];	0,01 [-0,05; 0,07];
zVT	48	1 (2,1)	0,772	0,708	0,697
Erkrankungen der Leber und der Galle					
Benra 30 mg Q8W	61	2 (3,3)	n.b.; n.b.	3,95 [0,19; 80,43];	0,03 [-0,01; 0,08];
zVT	48	0 (0,0)		0,371	0,150
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>c: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p>ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmer in der <i>Safety</i>-Population; n.b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [16]</p>					

Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

In der Studie ZONDA konnten auch nach Abzug der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) bezogen auf die *UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$* für die *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 0,22 [0,08; 0,62]; $p=0,004$) zugunsten des Benralizumab-Arms beobachtet werden. Weitere statistisch signifikante Unterschiede konnten zwischen den Behandlungsgruppen nicht beobachtet werden (Tabelle 4-110).

UE, die zum Tod führten**ZONDA, SIROCCO und CALIMA**

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, UE, die zum Tod führten sowie Todesfälle aufgrund von UE nach *Preferred Term*

Behandlung	N	Patienten mit ≥ 1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
UE, die zum Tod führten					
ZONDA^c					
Insgesamt					
Benra 30 mg Q8W	73	2 (2,7)	n.b.; n.b.	5,14 [0,25; 105,17]; 0,288	0,03 [-0,01; 0,06]; 0,152
zVT	75	0 (0,0)			
Todesfälle aufgrund von UE nach <i>Preferred Term</i>					
ZONDA					
davon aufgrund von kardialen Erkrankungen/akuter Herzinsuffizienz					
Benra 30 mg Q8W	73	1 (1,4)	n.b.; n.b.	3,08 [0,13; 74,43]; 0,489	0,01 [-0,01; 0,04]; 0,314
zVT	75	0 (0,0)			
davon aufgrund von Infektionen und parasitären Erkrankungen/Pneumonie unbekanntem Typs					
Benra 30 mg Q8W	73	1 (1,4)	n.b.; n.b.	3,08 [0,13; 74,43]; 0,489	0,01 [-0,01; 0,04]; 0,314
zVT	75	0 (0,0)			
UE, die zum Tod führten					
SIROCCO^d					
Insgesamt					
Benra 30 mg Q8W	59	0 (0,0)	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	55	0 (0,0)			

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
UE, die zum Tod führten					
CALIMA^d					
Insgesamt					
Benra 30 mg Q8W	43	0 (0,0)	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.
zVT	43	0 (0,0)			
<p>a: OR inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse. Im Falle der Studie ZONDA werden als Kovariate Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten und zusätzlich für die Studien SIROCCO und CALIMA als Kovariate OCS-Behandlung (Baseline), eingeschlossen.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmer in der <i>Safety</i>-Population; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [16]</p>					

ZONDA

In der Studie ZONDA lagen für die *UE, die zum Tod führten* sowie nach *Preferred Term* keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor (Tabelle 4-111).

SIROCCO

In der Studie SIROCCO wurden in der betrachteten *Safety*-Population keine Todesfälle aufgrund von UE sowie keine Todesfälle aufgrund von UE nach *Preferred Term* berichtet (Tabelle 4-111).

CALIMA

Für die Studie CALIMA wurden in der betrachteten *Safety*-Population keine Todesfälle aufgrund von UE sowie keine Todesfälle aufgrund von UE nach *Preferred Term* berichtet (Tabelle 4-111).

Tabelle 4-112: Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA für Verträglichkeit, UE, die zum Tod führten sowie Todesfälle aufgrund von UE nach *Preferred Term*

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
UE, die zum Tod führten					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
Insgesamt					
Benra 30 mg Q8W	61	2 (3,3)	n.b.; n.b.	3,95 [0,19; 80,43]; 0,371	0,03 [-0,01; 0,08]; 0,150
zVT	48	0 (0,0)			

Behandlung	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
Todesfälle aufgrund von UE nach Preferred Term					
ZONDA – Sensitivitätsanalyse^c					
davon aufgrund von kardialen Erkrankungen/akuter Herzinsuffizienz					
Benra 30 mg Q8W	61	1 (1,6)	n.b.; n.b.	2,37 [0,10; 56,94]; 0,595	0,02 [-0,02; 0,05]; 0,313
zVT	48	0 (0,0)			
davon aufgrund von Infektionen und parasitären Erkrankungen/Pneumonie unbekanntem Typs					
Benra 30 mg Q8W	61	1 (1,6)	n.b.; n.b.	2,37 [0,10; 56,94]; 0,595	0,02 [-0,02; 0,05]; 0,313
zVT	48	0 (0,0)			
<p>a: OR inkl. KI und p-Werten beruhen einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten. b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse. c: Die vorliegende Sensitivitätsanalyse zeigt die Ergebnisse nach Ausschluss der Protokollabweicher (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Studienteilnehmer in der <i>Safety</i>-Population; n.b.: nicht berechenbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [16]</p>					

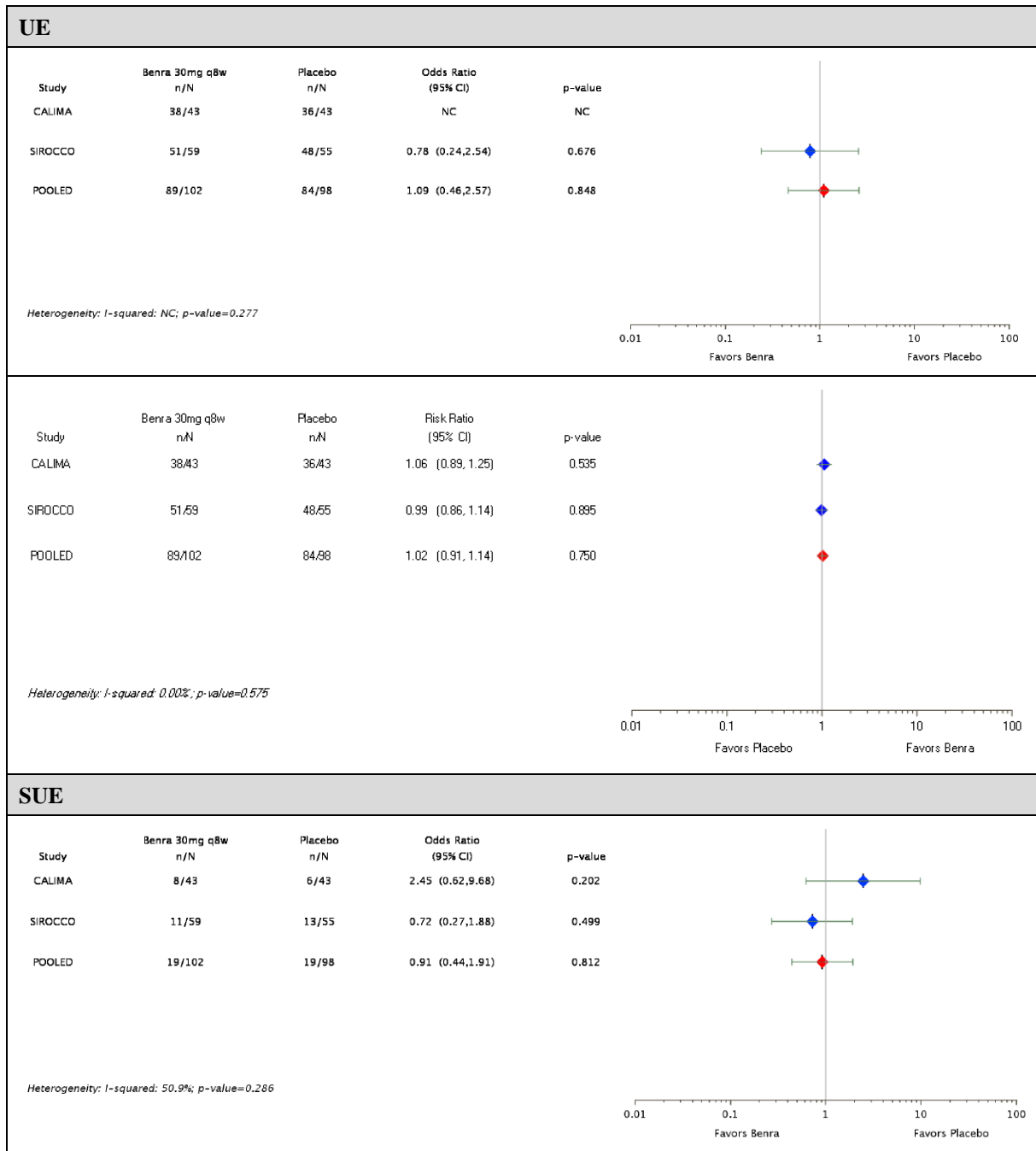
Sensitivitätsanalyse im Rahmen der Studie ZONDA

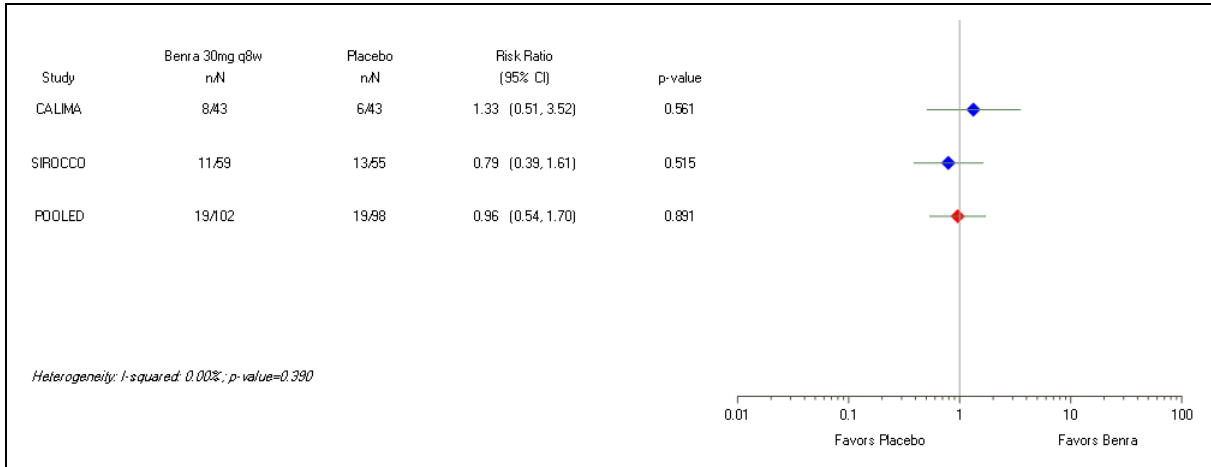
In der Studie ZONDA konnten für die UE, die zum Tod führten sowie nach Preferred Term keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden (Tabelle 4-112). Somit bestätigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse der Hauptanalyse.

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.

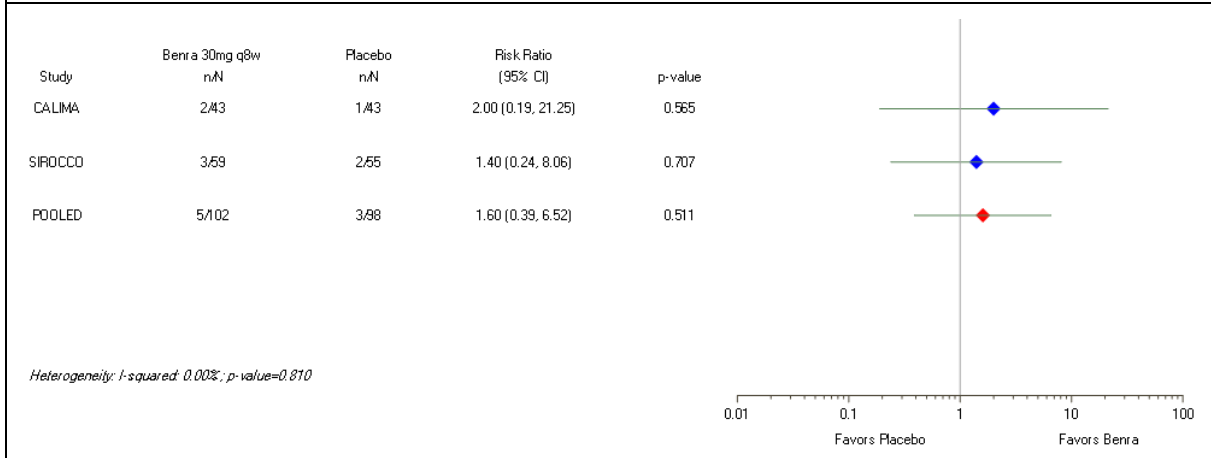
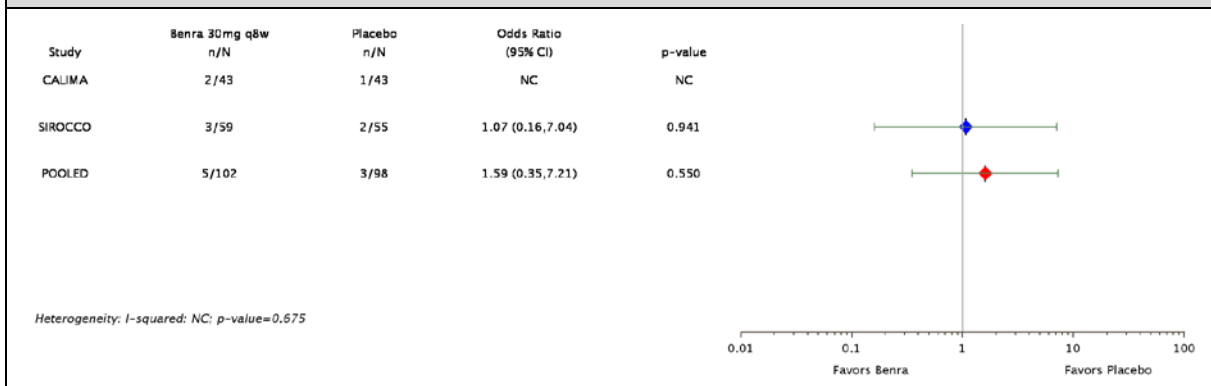
UE/SUE sowie UE von besonderem Interesse

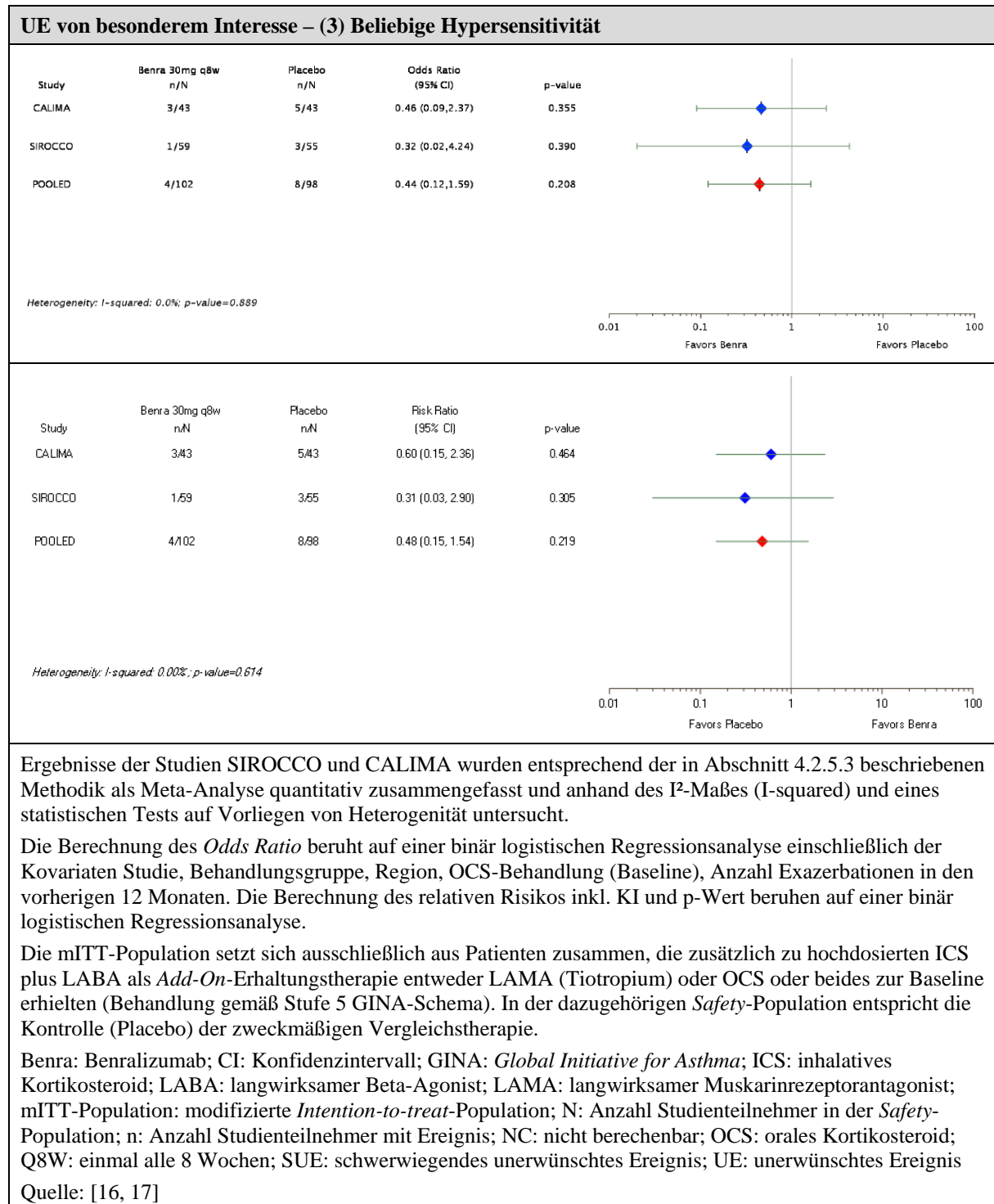
Tabelle 4-113: Ergebnisse zur Verträglichkeit aus Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel, UE/SUE sowie UE von besonderem Interesse





UE von besonderem Interesse – (1) Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen





In der IPD Meta-Analyse zum Endpunkt *Verträglichkeit* werden die patientenindividuellen Daten aus den Studien SIROCCO und CALIMA zusammengefasst.

Da für die Endpunkte *UE, die zum Therapieabbruch führten*, *UE von besonderem Interesse - Helmintheninfektion*, *UE von besonderem Interesse - Hypersensitivität des Typs III*, *UE von besonderem Interesse - Neubildungen* und *UE, die zum Tod führten* in den Einzelstudien keine Ereignisse berichtet wurden, wurde auf eine Zusammenfassung und Darstellung in Form einer Meta-Analyse verzichtet.

Es findet sich für *UE* ($I^2=n.b.$; p-Wert=0,277) und *SUE* ($I^2=50,9\%$; p-Wert=0,286) kein Hinweis auf eine Heterogenität der Studienergebnisse, was eine Zusammenfassung der Ergebnisse zu einem gemeinsamen Effektschätzer entsprechend rechtfertigt [54]. Dasselbe gilt für die *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen* ($I^2=n.b.$; p-Wert=0,675) sowie *UE von besonderem Interesse - Beliebige Hypersensitivität* ($I^2=0,0$; p-Wert=0,889; Tabelle 4-113).

Es konnten im Rahmen der Meta-Analyse weder für die *UE*, noch für die *SUE* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden (Tabelle 4-113). Dasselbe gilt für die Meta-Analyse zu *UE von besonderem Interesse - Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen* sowie *UE von besonderem Interesse - Beliebige Hypersensitivität*. Demzufolge liegt kein Unterschied in der *Verträglichkeit* zwischen den Behandlungsgruppen vor (Tabelle 4-113).

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der Meta-Analyse zu den Endpunkten der Nutzendimension *Verträglichkeit*, dass Benralizumab als gut verträgliche Therapie eingesetzt werden kann.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen. Für die Meta-Analyse der Studien SIROCCO und CALIMA gelten zudem die gleichen Aspekte, wie für die Einzelstudien.

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 tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nachfolgend finden sich die Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen [9-17, 76, 77] entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik. Um Zugehörigkeiten zu einzelnen Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wird eine Prüfung der Interaktionstests aufgrund kombinatorischer, statistischer und medizinischer Überlegungen durchgeführt. Gemäß der Definition des p-Wertes führen unter Unabhängigkeit im Mittel fünf Prozent der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch-positiven Beleg ($p < 0,05$). Daher ist zu beachten, dass beim nicht-adjustierten Vorgehen zu erwartende falsch-positive Testergebnisse auftreten.

Es werden pro Studie zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für jeden Endpunkt und jedes Subgruppenmerkmal dargestellt. Regelmäßig wurden diese und potentiell-nachfolgende Analysen nur durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasste und wenn, im Falle von binären Daten, in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten waren. Ausführliche Subgruppenanalysen werden anschließend für diejenigen Endpunkte dargestellt, für die sich im Rahmen des nicht auf multiple Testung adjustierten statistischen Tests ein Beleg auf Interaktion ergab ($p < 0,05$) (siehe Abschnitt 4.2.5.5) [54]. In einer Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen pro Studie erfolgt eine abschließende Einschätzung zu etwaigen Effektmodifikationen.

Im Folgenden erfolgen die Ergebnisdarstellungen der Interaktionstests und Subgruppenanalysen für die Studie ZONDA (ab Tabelle 4-114), SIROCCO (ab Tabelle 4-129) und CALIMA (ab Tabelle 4-143). Dabei entspricht die Reihenfolge der Endpunkte der entsprechenden Reihenfolge in Abschnitt 4.3.1.3.1. Für die Meta-Analyse wurde analog zu Abschnitt 4.3.1.3.1 anhand patientenindividueller, gepoolter Daten der Studien SIROCCO und CALIMA vorgegangen (ab Tabelle 4-160). Hier erfolgt die Darstellung der Ergebnisse von Subgruppenanalysen in Form von *Forest-Plots*.

Die *prozentuale mediane OCS-Reduktion bei gleichzeitiger Asthmakontrolle* stellt den primären Endpunkt der Studie ZONDA dar und wurde im Rahmen dieses Nutzenbewertungsdossiers aufgrund der Präspezifizierung ausgewertet und dargestellt. Aufgrund der zugrundeliegenden Auswertung basierend auf dem *Wilcoxon-Rank-Sum-Test* war eine Subgruppenanalyse nicht anwendbar. Es wurde im Rahmen der Nachberechnungen für das Nutzenbewertungsdossier ergänzend die *Absolute OCS-Reduktion bei gleichzeitiger Asthmakontrolle* ausgewertet und zur Ableitung einer Aussage zum Zusatznutzen herangezogen. Diesbezüglich liegen für die *Absolute OCS-Reduktion bei gleichzeitiger Asthmakontrolle* Subgruppenanalysen vor.

Aufgrund einer geringen Anzahl von Patienten mit erhobenen Werten, wurde zum Endpunkt *PGIC* auf eine Subgruppenanalyse verzichtet. Da in den meisten Fällen eine regelhafte Durchführung von Subgruppenanalysen (zehn Patienten pro Subgruppe) nicht möglich gewesen wäre, ist das Vorgehen im Sinne der angewandten IQWiG-Methodik zur Beurteilung einer Effektmodifikation adäquat [54].

Aufgrund einer geringen Anzahl von Ereignissen für *UE von besonderem Interesse, UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$ und UE, die zum Tod führten*, wurde von einer Analyse potentieller Effektmodifikationen abgesehen, da unter diesen Bedingungen keine validen Schlussfolgerungen möglich gewesen wären.

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

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen						
	Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation		Jährliche Exazerbationsrate				
	definiert durch OCS-Stoß- behandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch OCS-Stoß- behandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoß- behandlung
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,675	n.a. ^a	0,959	n.b.	n.b.	n.b.	0,995
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,212	n.a. ^a	0,137	n.b.	n.b.	n.b.	0,163
OCS-Tagesdosis (optimierte Baseline) (≤10 mg, >10 mg)	0,212	n.a. ^a	0,053	n.b.	n.b.	n.b.	0,067
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥150-<300, 300-450, >450)	0,628	n.a. ^a	0,321	n.b.	n.b.	n.b.	0,566
<p>Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2). BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; µL: Mikroliter Quelle: [10]</p>							

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

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen, Studie ZONDA (2/2)

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen				
	Zeit bis zur ersten Exazerbation				
	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,726	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,582
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,602	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,823
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	n.a. ^a				
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,229	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,230
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,053	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,047
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (1, 2, ≥3)	0,865	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,917
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,947	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,796

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

Endpunkt	Exazerbationen				
	Zeit bis zur ersten Exazerbation				
Subgruppe	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,251	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,253
OCS-Tagesdosis (optimierte Baseline) (≤10 mg, >10 mg)	0,118	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,229
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥150-<300, 300-450, >450)	0,374	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,706

Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind **hervorgehoben**.

a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).

BMI: *Body-Mass-Index*; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; µL: Mikroliter

Quelle: [10]

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

ACQ-5

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Studie ZONDA

Endpunkt Subgruppe	Asthmakontrolle anhand ACQ-5			
	Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 ≤0,75)
		Verbesserung des ACQ-5 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤0,75)	
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,635	0,837	0,967	0,888
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,701	0,659	n.b.	n.b.
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	n.a. ^a			
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,968	0,956	0,543	0,608
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,809	0,265	n.b.	n.b.
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (1, 2, ≥3)	0,778	0,202	0,616	0,933
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,840	0,756	n.b.	n.b.
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,775	0,397	0,775	0,892
OCS-Tagesdosis (optimierte Baseline) (≤10 mg, >10 mg)	0,436	0,595	0,304	0,598

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

Endpunkt	Asthmakontrolle anhand ACQ-5			
	Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 ≤0,75)
Subgruppe		Verbesserung des ACQ-5 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤0,75)	
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥150-<300, 300-450, >450)	0,821	0,047	n.b.	n.b.
<p>Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; MCID:; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; µL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [11]</p>				

ACQ-6

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Studie ZONDA

Endpunkt	Asthmakontrolle anhand ACQ-6			
	Veränderung des ACQ-6 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 ≤0,75)
Subgruppe		Verbesserung des ACQ-6 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 ≤0,75)	
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,525	0,433	0,769	0,570
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,768	0,473	n.b.	n.b.
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	n.a. ^a			
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,828	0,499	0,200	0,257

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

Endpunkt Subgruppe	Asthmakontrolle anhand ACQ-6			
	Veränderung des ACQ-6 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 ≤0,75)
		Verbesserung des ACQ-6 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 ≤0,75)	
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,890	0,246	n.b.	n.b.
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (1, 2, ≥3)	0,739	0,194	0,776	0,991
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,873	0,299	n.b.	n.b.
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,746	0,209	0,968	0,876
OCS-Tagesdosis (optimierte Baseline) (≤10 mg, >10 mg)	0,277	0,408	0,504	0,719
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥150-<300, 300-450, >450)	0,803	0,158	n.b.	n.b.
<p>Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; µL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [11]</p>				

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

Asthmasymptome anhand Patiententagebuch

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Studie ZONDA

Endpunkt	Asthmasymptome anhand Patiententagebuch						
	Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	Veränderung					
Subgruppe		des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline	des Gesamtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Tagesscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,496	0,773	0,780	0,750	0,763	0,777	0,906
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,935	0,404	0,342	0,490	0,263	0,204	0,269
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	n.a. ^a						
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,717	0,910	0,741	0,497	0,985	0,275	0,068
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,054	0,731	0,530	0,350	0,845	0,887	0,982

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

Endpunkt Subgruppe	Asthmasymptome anhand Patiententagebuch						
	Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	Veränderung					
		des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline	des Gesamtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Tagesscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (1, 2, ≥3)	0,595	0,565	0,574	0,450	0,810	0,675	0,731
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,343	0,533	0,789	0,913	0,513	0,839	0,798
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,621	0,086	0,645	0,803	0,505	0,511	0,216
OCS-Tagesdosis (optimierte Baseline) (≤10 mg, >10 mg)	0,873	0,747	0,975	1,000	0,929	0,702	0,744
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥150-<300, 300-450, >450)	0,046	0,305	0,731	0,871	0,497	0,843	0,864

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

Endpunkt	Asthmasymptome anhand Patiententagebuch						
	Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	Veränderung					
Subgruppe		des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline	des Gesamtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Tagesscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline
<p>Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; µL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [12]</p>							

Lebensqualität

AQLQ(S)+12

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Interaktionstest zum Endpunkt AQLQ(S)+12, Studie ZONDA

Endpunkt	AQLQ(S)+12					
	Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline					Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um ≥0,5 (MCID)
Subgruppe	Gesamtscore	Einschränkungen der Aktivität	Umwelteinflüsse	Emotionale Verfassung	Symptome	
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,858	0,620	0,261	0,329	0,440	0,238
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,628	0,398	0,494	0,874	0,788	0,253

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

Endpunkt	AQLQ(S)+12					
	Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline					Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)
Subgruppe	Gesamtscore	Einschränkungen der Aktivität	Umwelteinflüsse	Emotionale Verfassung	Symptome	
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	n.a. ^a					
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,949	0,625	0,984	0,849	0,816	0,706
BMI (≤ 35 kg/m ² , > 35 kg/m ²)	0,697	0,780	0,373	0,827	0,744	0,326
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (1, 2, ≥ 3)	0,898	0,958	0,630	0,882	0,806	0,995
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,779	0,928	0,788	0,927	0,632	0,960
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,946	0,527	0,813	0,604	0,922	0,972
OCS-Tagesdosis (optimierte Baseline) (≤ 10 mg, > 10 mg)	0,327	0,439	0,417	0,223	0,360	0,894

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

Endpunkt	AQLQ(S)+12					Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)
	Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline					
Subgruppe	Gesamtscore	Einschränkungen der Aktivität	Umwelteinflüsse	Emotionale Verfassung	Symptome	
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline) (≥ 150 -<300, 300-450, >450)	0,991	0,882	0,622	0,808	0,942	0,311
<p>Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>AQLQ(S)+12: Standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; μL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [14]</p>						

Verträglichkeit

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Interaktionstest zum Endpunkt Verträglichkeit, Studie ZONDA

Endpunkt	Verträglichkeit			
	UE	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,024	0,911	n.a. ^a	n.a. ^a
Altersgruppe (18-<65 J., ≥ 65 J.)	0,104	0,778	n.a. ^a	n.a. ^a
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	n.a. ^a			
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,024	0,129	n.a. ^a	n.a. ^a

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

Endpunkt Subgruppe	Verträglichkeit			
	UE	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten
BMI (≤ 35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	n.b.	0,172	n.a. ^a	n.a. ^a
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (1, 2, ≥ 3)	0,905	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,556	0,323	n.a. ^a	n.a. ^a
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,561	0,264	n.a. ^a	n.a. ^a
OCS-Tagesdosis (optimierte Baseline) (≤ 10 mg, >10 mg)	0,041	0,760	n.a. ^a	n.a. ^a
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline) (≥ 150 - <300 , 300-450, >450)	0,159	n.b.	n.a. ^a	n.a. ^a
<p>Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; μL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [16]</p>				

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion – Studie ZONDATabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt OCS-Dosisreduktion, Anteil von Patienten mit $\geq 50\%$ iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle, Studie ZONDA

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W		zVT		OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
	N	Responder n (%)	N	Responder n (%)			
Anteil von Patienten mit $\geq 50\%$iger Reduktion der OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zum Behandlungsende							
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)							
$\geq 150 < 300$	12	6 (50,0)	11	7 (63,6)	0,48 [0,09; 2,66]; 0,403	0,79 [0,38; 1,62]; 0,512	-0,14 [-0,54; 0,26]; 0,505
300-450	26	15 (57,7)	21	5 (23,8)	5,59 [1,43; 21,85]; 0,013	2,42 [1,05; 5,57]; 0,037	0,34 [0,08; 0,60]; 0,012
>450	35	27 (77,1)	42	15 (35,7)	5,84 [2,09; 16,30]; <0,001	2,16 [1,39; 3,37]; <0,001	0,41 [0,21; 0,62]; <0,001
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Baseline OCS-Dosis, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; OCS: orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; μL: Mikroliter; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [9]</p>							

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

Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt OCS-Dosisreduktion, Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle, Studie ZONDA

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W		zVT		HR [95%-KI]; p-Wert ^a
	N/n (%)	Mediane Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg Tage [95%-KI]	N/n (%)	Mediane Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg Tage [95%-KI]	
Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle					
Geschlecht					
weiblich	47/27 (57,4)	113,0 [58,0; n.b.]	48/19 (39,6)	n.b. [113,0; n.b.]	1,87 [1,02; 3,41]; 0,043
männlich	26/16 (61,5)	57,0 [30,0; n.b.]	27/6 (22,2)	n.b.	6,78 [2,59; 17,77]; <0,001
<p>a: Das HR inkl. KI und p-Wert beruht auf einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe. Ein $HR > 1$ zeigt einen Vorteil für Benralizumab an.</p> <p>Benra: Benralizumab; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von ≤ 5 mg; OCS: orales Kortikosteroid; n.b.: nicht berechenbar; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [9]</p>					

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

Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt OCS-Dosisreduktion, Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing Schwelle, Studie ZONDA

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W			zVT			LSM-Differenz [95%-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis ≤5,0 mg n(%)	Tage unter Cushing- Schwelle MW (SD)	N	Patienten mit einer täglichen OCS-Dosis ≤5,0 mg n(%)	Tage unter Cushing- Schwelle MW (SD)	
Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle zum Behandlungsende							
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline)							
≥150-<300	12	6 (50,0)	61,42 (68,03)	11	8 (72,7)	86,36 (73,82)	-17,80 [-64,45; 28,86]; 0,452
300-450	26	14 (53,8)	76,65 (75,83)	21	8 (38,1)	32,95 (56,20)	45,27 [12,06; 78,49]; 0,008
>450	35	29 (82,9)	98,46 (64,72)	42	23 (54,8)	49,14 (60,73)	47,00 [21,51; 72,49]; <0,001
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz inkl. KI und p-Wert beruht auf einem OLS-Modell einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von ≤5 mg; OCS: orales Kortikosteroid; OLS: <i>Ordinary-Least-Squares</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; µL: Mikroliter; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [9]</p>							

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

Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Exazerbationen, Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Studie ZONDA

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W		zVT		HR [95%-KI]; p-Wert ^a
	N/n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Exazerbation [95%-KI] (Tage)	N/n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Exazerbation [95%-KI] (Tage)	
Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung					
BMI					
≤35 kg/m ²	58/13 (22,4)	n.b.	67/29 (43,3)	n.b. [132,0; n.b.]	0,44 [0,23; 0,87]; 0,017
>35 kg/m ²	15/3 (20,0)	n.b. [96,0; n.b.]	8/6 (75,0)	84,0 [6,0; n.b.]	0,08 [0,02; 0,38]; 0,002
<p>a: Die Berechnung von HR inkl. KI und p-Wert beruht auf einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe. Ein HR<1 zeigt einen Vorteil für Benralizumab an.</p> <p>Benra: Benralizumab; BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; OCS: orales Kortikosteroid; n.b.: nicht berechenbar; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [10]</p>					

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

Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID), Studie ZONDA

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W		zVT		OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
	N	Responder n (%)	N	Responder n (%)			
Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID) zum Behandlungsende							
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)							
$\geq 150 < 300$	12	6 (50,0)	11	4 (36,4)	0,64 [0,10; 4,01]; 0,634	1,38 [0,52; 3,61]; 0,518	0,14 [-0,26; 0,54]; 0,505
300-450	26	17 (65,4)	21	9 (42,9)	10,57 [2,27; 49,28]; 0,003	1,53 [0,86; 2,69]; 0,145	0,23 [-0,05; 0,50]; 0,114
>450	35	24 (68,6)	42	26 (61,9)	1,61 [0,56; 4,62]; 0,375	1,11 [0,80; 1,54]; 0,539	0,07 [-0,15; 0,28]; 0,539
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, ACQ-5 (Baseline), Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; μL: Mikroliter; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [11]</p>							

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

Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum, Studie ZONDA

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W			zVT			LSM-Differenz [95%-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit symptomfreien Tagen n (%)	Anteil symptomfreier Tage MW (SD)	N	Patienten mit symptomfreien Tagen n (%)	Anteil symptomfreier Tage MW (SD)	
Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum							
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)							
$\geq 150 < 300$	12	1 (8,3)	0,08 (0,28)	11	3 (27,3)	0,02 (0,06)	0,07 [-0,17; 0,31]; 0,582
300-450	26	15 (57,7)	0,32 (0,41)	21	8 (38,1)	0,13 (0,27)	0,31 [0,13; 0,48]; <0,001
>450	35	18 (51,4)	0,24 (0,37)	42	23 (54,8)	0,18 (0,25)	0,03 [-0,10; 0,16]; 0,642
<p>a: Die LSM-Differenz inkl. KI und p-Wert beruht auf einem OLS-Modell einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit symptomfreien Tagen; OCS: orales Kortikosteroid; OLS: <i>Ordinary-Least-Squares</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; μL: Mikroliter; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [12]</p>							

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

Tabelle 4-128: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Verträglichkeit, Unerwünschte Ereignisse, Studie ZONDA

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W		zVT		OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit ≥ 1 UE (%)	N	Patienten mit ≥ 1 UE (%)			
Unerwünschte Ereignisse							
Geschlecht							
weiblich	47	32 (68,1)	48	42 (87,5)	0,25 [0,08; 0,77]; 0,016	0,78 [0,62; 0,97]; 0,027	-0,19 [-0,36; -0,03]; 0,019
männlich	26	23 (88,5)	27	20 (74,1)	2,22 [0,45; 11,02]; 0,330	1,19 [0,92; 1,55]; 0,186	0,14 [-0,06; 0,35]; 0,171
Region (EU)							
EU	38	31 (81,6)	36	27 (75,0)	1,42 [0,44; 4,61]; 0,555	1,09 [0,85; 1,39]; 0,495	0,07 [-0,12; 0,25]; 0,492
Nicht-EU	35	24 (68,6)	39	35 (89,7)	0,20 [0,05; 0,73]; 0,015	0,76 [0,60; 0,98]; 0,034	-0,21 [-0,39; -0,03]; 0,022
OCS-Tagesdosis (optimierte Baseline)							
≤ 10 mg	38	31 (81,6)	39	31 (79,5)	1,24 [0,36; 4,21]; 0,731	1,03 [0,82; 1,28]; 0,817	0,02 [-0,16; 0,20]; 0,817
> 10 mg	35	24 (68,6)	36	31 (86,1)	0,19 [0,05; 0,73]; 0,016	0,80 [0,61; 1,03]; 0,086	-0,18 [-0,37; 0,02]; 0,072

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

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W		zVT		OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit ≥1 UE (%)	N	Patienten mit ≥1 UE (%)			
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe. b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse. ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; N: Anzahl Studienteilnehmer in der <i>Safety</i>-Population; OCS: orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie Quelle: [16]</p>							

Morbidität

OCS-Dosisreduktion

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil Patienten mit $\geq 50\%$ iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle* ergab einen Beleg ($p=0,035$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (Tabelle 4-114). Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-122). Sowohl bei einer Eosinophilenanzahl zur Baseline im Bereich von 300 bis 450 als auch >450 pro μL ermöglichte eine Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT für einen höheren Anteil von Patienten eine Reduktion der OCS-Tagesdosis um $\geq 50\%$ bei gleichzeitiger Erhaltung der individuellen Symptomkontrolle. Für Studienteilnehmer mit einer Eosinophilenanzahl zur Baseline im Bereich von ≥ 150 bis <300 pro μL konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden. Die binär logistische Auswertung zeigte für die Subgruppen 300 bis 450 pro μL ($p=0,013$) und >450 pro μL ($p<0,001$) einen Vorteil von Benralizumab im Vergleich zur zVT, der jeweils in einer ähnlichen Größenordnung lag und statistisch signifikant war. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird jedoch durch die niedrige Anzahl von Patienten mit einer Eosinophilenanzahl zur Baseline im Bereich von ≥ 150 - <300 pro μL limitiert. Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* ist eine operationalisierungsübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Studie ZONDA“).

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle* ergab einen Beleg ($p=0,025$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Geschlecht* (Tabelle 4-114). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-123). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte sowohl bei männlichen Studienteilnehmern (HR [95%-KI]: 6,78 [2,59; 17,77]; $p<0,001$) als auch bei weiblichen (HR [95%-KI]: 1,87 [1,02; 3,41]; $p=0,043$) einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zur Kontrolle. Der Unterschied ist rein quantitativ. Eine fazitrelevante Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Geschlecht* liegt deshalb nicht vor.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Kumulierte Anzahl von Tagen unter der Cushing-Schwelle* ergab einen Beleg ($p=0,047$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (Tabelle 4-114). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-124). Anhand der LSM-Differenz der kumulierten Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle konnten in der Subgruppe ≥ 150 bis < 300 pro μL keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestimmt werden. Die Behandlung mit Benralizumab zeigte in der LSM-Differenz der *Kumulierten Anzahl von Tagen unter der Cushing-Schwelle* in den Subgruppen der Studienpatienten mit einer Eosinophilenanzahl im Blut zur Baseline im Bereich von 300 bis 450 pro μL (LSM-Differenz [95%-KI]: 45,27 [12,06; 78,49]; $p=0,008$) und über 450 pro μL (LSM-Differenz [95%-KI]: 47,00 [21,51; 72,49]; $p<0,001$) einen statistisch signifikanten Vorteil. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird jedoch durch die niedrige Anzahl von Patienten mit einer Eosinophilenanzahl zur Baseline im Bereich von ≥ 150 bis < 300 pro μL limitiert. Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* ist eine operationalisierungsübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Studie ZONDA*“).

Exazerbationen

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung* ergab einen Beleg ($p=0,047$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *BMI* (Tabelle 4-116). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-125). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte sowohl bei Studienteilnehmern mit einem BMI von ≤ 35 kg/m^2 (HR [95%-KI]: 0,44 [0,23; 0,87]; $p=0,017$) als auch bei solchen mit einem BMI von > 35 kg/m^2 (HR [95%-KI]: 0,08 [0,02; 0,38]; $p=0,002$) einen statistisch signifikanten Vorteil bzgl. *Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung* im Vergleich zu einer Behandlung im zVT-Arm. Der Unterschied ist rein quantitativ. Eine fazitrelevante Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *BMI* liegt deshalb nicht vor.

Asthmakontrolle anhand ACQ-5

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID)* ergab einen Beleg ($p=0,047$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (Tabelle 4-117). Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-126). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte bei Studienteilnehmern mit einer Eosinophilenanzahl zur Baseline im Bereich von 300 bis 450 pro μL und > 450 pro μL Vorteile gegenüber der zVT, wobei in der ersten der beiden Subgruppen eine statistische Signifikanz ($p=0,003$) des Unterschieds bestand. In der Subgruppe ≥ 150 bis < 300 pro μL war der Effekt gemäß OR umgekehrt, jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,634$). Jedoch liegen bei Betrachtung der nicht-adjustierten Effektschätzer RR und ARD keine signifikanten Unterschiede und damit keine Effektmodifikationen vor, sodass insgesamt eine Effektmodifikation als unwahrscheinlich erscheint.

Asthmasymptome anhand Patiententagebuch

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum* ergab einen Beleg ($p=0,046$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (Tabelle 4-119). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-127). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte sowohl bei Studienteilnehmern mit einer Eosinophilenanzahl zur Baseline im Bereich von ≥ 150 bis < 300 pro μL , 300 bis 450 pro μL als auch > 450 pro μL einen höheren Anteil von symptomfreien Tagen, als eine Behandlung im zVT-Arm. Gemäß dem herangezogenen statistischen Modell (OLS) zeigt nur die LSM-Differenz berechnet für die Subgruppe 300 bis 450 pro μL eine statistische Signifikanz dieses Vorteils gegenüber der zVT ($p<0,001$). Die Unterschiede waren rein quantitativ. Deshalb ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* auszugehen.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* ergab einen Beleg ($p=0,024$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Geschlecht* (Tabelle 4-121). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-128). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte in der Subgruppe der weiblichen Studienpatienten einen geringeren Anteil an UE, als eine Behandlung im zVT-Arm. Der Unterschied wird als signifikant angegeben ($p=0,016$). Bei männlichen Studienpatienten war der Effekt umgekehrt und der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in der Subgruppe der männlichen Studienteilnehmer in keiner der Auswertungen statistisch signifikant ($p=0,330$). Für einen Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Patienten liegt keine biologische Plausibilität vor. Aus diesem Grund wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Geschlecht* ausgegangen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* ergab einen Beleg ($p=0,024$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Region (EU)* (Tabelle 4-121). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-128). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte in der Subgruppe der Studienpatienten in EU-Ländern einen höheren Anteil an UE, als eine Behandlung im zVT-Arm, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,555$). Bei Studienpatienten in Nicht-EU-Ländern war der Effekt umgekehrt und die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant ($p=0,015$). Eine medizinische Rationale für den Unterschied zwischen EU-Ländern und Nicht-EU-Ländern (Patienten in Nicht-EU-Ländern zeigten mit Benralizumab eine niedrigere Rate an UE, als Patienten in EU-Ländern) ist nicht bekannt. Eine Modifikation des Benralizumab-Behandlungseffektes durch *Region (EU)* wird daher nicht angenommen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse* ergab einen Beleg ($p=0,041$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *OCS-Tagesdosis (optimierte Baseline)* (Tabelle 4-121). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-128). Die Behandlung mit Benralizumab zeigte in der Subgruppe der Studienpatienten mit einer OCS-Tagesdosis zur Baseline über 10 mg statistisch signifikant ($p=0,016$) einen niedrigeren Anteil an UE, als eine Behandlung mit der zVT. Bei Studienpatienten, deren OCS-Tagesdosis zur Baseline 10 mg oder weniger betrug, war der Effekt umgekehrt und der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,731$). Grundsätzlich spiegelt dies ergänzend wider, dass sich eine durch Benralizumab ermöglichte OCS-Dosisreduktion, insbesondere bei Patienten mit höheren Erhaltungsdosen, schon mittelfristig positiv auf höchstwahrscheinlich OCS-assoziierte UE auswirken kann. Ausgehend von der Betrachtung dieses einzelnen Endpunktes kann eine Effektmodifikation durch *OCS-Tagesdosis (optimierte Baseline)* nicht ausgeschlossen werden.

Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Studie ZONDA

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten der Nutzendimensionen *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit* zeigten in insgesamt zehn Fällen, verteilt über sechs Subgruppen, einen Beleg für eine Effektmodifikation (Tabelle 4-114 bis Tabelle 4-121).

Für die Endpunkte wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppen *Geschlecht*, *Region (EU)*, *BMI*, *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (Baseline)*, *OCS-Tagesdosis (optimierte Baseline)* oder *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* ausgegangen.

Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation einer Subgruppe ist dabei in keinem Fall konsistent über die gesamte Bandbreite verschiedener Endpunkte hinweg beobachtet worden. Die Anzahl tatsächlicher Belege für eine Effektmodifikation innerhalb einer Subgruppe ist zudem meist geringer als die unter Unabhängigkeit erwartete Anzahl an Effektmodifikationen ($43 \text{ Endpunkte} \times 0,05 = 2,15$).

Übergeordnete Einordnung der Subgruppenanalysen

Mehr als die zufällig erwartete Anzahl an Belegen für eine Effektmodifikation ergaben sich für die Subgruppe *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (vier Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität*). Im Folgenden soll dieser Befund eingeordnet werden.

Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)

Bei zwei von sieben Endpunkten zur OCS-Reduktion (*Anteil Patienten mit $\geq 50\%$ iger Reduktion der OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle; Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle*) konnte für die Subgruppe *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* auf Basis der Ergebnisse der einzelnen Interaktionstests eine Effektmodifikation nicht ausgeschlossen werden. Die Effekte für die Subgruppe ≥ 150 bis < 300 pro μL waren den Effekten der anderen beiden analysierten Subgruppen (300 bis 450 pro μL bzw. > 450 pro μL) entgegengerichtet, jedoch nicht statistisch signifikant. Bei einer für sich stehenden Betrachtung einzelner Endpunkte kann eine mögliche Effektmodifikation nicht aussagekräftig und final beurteilt werden. Die Aussagekraft der Ergebnisse wird jedoch für die Subgruppe von Patienten mit einer Eosinophilenanzahl zur Baseline im Bereich von ≥ 150 bis < 300 pro μL durch die niedrige Patientenzahl innerhalb der Subgruppenkategorien limitiert. Bei übergeordneter Betrachtung sämtlicher Endpunkte zur *OCS-Dosisreduktion* ergibt sich aber ein anderes Bild als auf Ebene der individuellen Endpunkte: Insbesondere für die aus Sicht des G-BA zur Ableitung eines Zusatznutzens maßgeblich entscheidenden Endpunkte im Rahmen der *OCS-Dosisreduktion* [30, 88], wie z.B. *Anteil der Patienten mit 100%iger Reduktion der OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle* und *Anteil der Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg*, ergaben sich keine Interaktionen (Interaktions-p-Werte 0,224 bzw. 0,124). Auch für die weiteren Operationalisierungen zur *OCS-Dosisreduktion* (*Absolute Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle; Anteil Patienten mit 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle (Patientenpool mit täglicher OCS-Dosis $\leq 12,5$ mg zur Baseline); Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle*) lagen keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* vor. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Vorteile einer Therapie mit Benralizumab gegenüber der zVT in Bezug zur *OCS-Dosisreduktion* – und damit der daraus abgeleitete Zusatznutzen – für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

Eine mögliche Modifikation eines Behandlungseffektes durch die *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* wurde für den Endpunkt *Anteil Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID)* beschrieben. In diesem Fall erscheint eine relevante Modifikation als unwahrscheinlich. Neben ausbleibender Hinweise auf eine Modifikation der unadjustierten Analysen (RR, ARD), wird diese Schlussfolgerung auch durch die weiteren Auswertungen zum ACQ-5 (*Veränderung des ACQ-5 zur Baseline; Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$); Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)*), sowie alle Auswertungen zum Endpunkt ACQ-6, gestützt. Für diese Subgruppe bestand in keiner der genannten weiteren Auswertungen ein Beleg für eine Interaktion.

Im Falle von *Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum* waren die Unterschiede, die von der *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* abhängig waren, gleichgerichtet und rein quantitativ. Deshalb ist hier nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* auszugehen.

4.3.1.3.2.2 Studie SIROCCO

Ergebnisse der Interaktionstests

Morbidität

Exazerbationen

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen, Studie SIROCCO (1/2)

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen						
	Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation		Jährliche Exazerbationsrate				
	definiert durch OCS-Stoß- behandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch OCS-Stoß- behandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoß- behandlung
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,952	n.a. ^a	0,784	0,351	n.b.	n.b.	0,782
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,522	n.b.	0,518	n.b.	n.b.	n.b.	0,410
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest- of-World</i>)	0,696	n.a. ^a	0,152	n.b.	n.b.	n.b.	0,030
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,743	n.a. ^a	0,653	0,334	0,058	n.b.	0,722

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

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen						
	Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation		Jährliche Exazerbationsrate				
	definiert durch OCS-Stoß- behandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch OCS-Stoß- behandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoß- behandlung
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,324	n.a. ^a	0,642	0,557	n.b.	n.b.	0,539
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,488	n.b.	0,979	n.b.	n.b.	n.b.	0,654
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,191	n.a. ^a	0,385	0,805	n.b.	n.b.	0,426
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a						
Nasendpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,295	n.a. ^a	0,591	0,498	n.b.	n.b.	0,597
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	0,880	n.b.	0,398	n.b.	n.b.	n.b.	0,580

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

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen						
	Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation		Jährliche Exazerbationsrate				
	definiert durch OCS-Stoß- behandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch OCS-Stoß- behandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoß- behandlung
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,866	n.a. ^a	0,762	0,824	n.b.	n.b.	0,658
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	0,854	n.b.	0,535	n.b.	n.b.	n.b.	0,449
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,731	n.a. ^a	0,965	0,9	n.b.	n.b.	0,827
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,496	n.a. ^a	0,018	0,705	n.b.	n.b.	0,005
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,104	n.a. ^a	0,152	0,442	n.b.	n.b.	0,149

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

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen						
	Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation		Jährliche Exazerbationsrate				
	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
<p>Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; μL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [10]</p>							

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen, Studie SIROCCO (2/2)

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen				
	Zeit bis zur ersten Exazerbation				
	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,670	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,449
Altersgruppe (18-<65 J., ≥ 65 J.)	0,631	n.b.	n.a. ^a	n.a. ^a	0,166

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

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen				
	Zeit bis zur ersten Exazerbation				
	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	0,545	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,652
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,715	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,750
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,355	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,709
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,900	n.b.	n.a. ^a	n.a. ^a	0,813
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,242	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,197
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a				

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

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen				
	Zeit bis zur ersten Exazerbation				
	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
Nasendpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,278	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,378
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	0,454	n.b.	n.a. ^a	n.a. ^a	0,675
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,729	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,314
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	0,729	n.b.	n.a. ^a	n.a. ^a	0,482
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,813	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,964
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,633	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,220

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

Endpunkt	Exazerbationen				
	Zeit bis zur ersten Exazerbation				
Subgruppe	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,026	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,022
<p>Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; µL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [10]</p>					

Asthmakontrolle anhand ACQ-5

Tabelle 4-131: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Studie SIROCCO

Endpunkt	Asthmakontrolle anhand ACQ-5			
	Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 ≤0,75)
Verbesserung des ACQ-5 um ≥0,5 (MCID)		gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤0,75)		
Subgruppe				
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,721	0,229	0,773	0,833
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,190	0,575	0,581	0,576

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

Endpunkt Subgruppe	Asthmakontrolle anhand ACQ-5			
	Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 ≤0,75)
		Verbesserung des ACQ-5 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤0,75)	
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest- of-World</i>)	n.a. ^a	n.b.	n.b.	n.b.
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,481	0,520	0,739	0,938
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,112	0,292	0,252	0,329
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	n.a. ^a	0,368	n.b.	n.b.
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,445	0,652	0,627	0,641
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a			
Nasenpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,984	0,174	0,779	0,796

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

Endpunkt Subgruppe	Asthmakontrolle anhand ACQ-5			
	Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 ≤0,75)
		Verbesserung des ACQ-5 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤0,75)	
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	n.a. ^a	0,013	n.b.	n.b.
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,900	0,438	0,954	0,843
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	0,733	0,288	0,102	0,138
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,286	0,485	0,373	0,311
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,527	0,738	0,368	0,518
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,171	0,069	0,221	0,299

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

Endpunkt Subgruppe	Asthmakontrolle anhand ACQ-5			Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 ≤0,75)
	Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	Anteil Patienten mit		
		Verbesserung des ACQ-5 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤0,75)	
<p>Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i>; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; µL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [11]</p>				

Asthmakontrolle anhand ACQ-6

Tabelle 4-132: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Studie SIROCCO

Endpunkt Subgruppe	Asthmakontrolle anhand ACQ-6			Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 ≤0,75)
	Veränderung des ACQ-6 zur Baseline	Anteil Patienten mit		
		Verbesserung des ACQ-6 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 ≤0,75)	
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,578	0,269	0,860	0,617
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,208	0,590	0,153	0,168
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	n.a. ^a	n.b.	n.b.	n.b.
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,553	0,560	0,232	0,395

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

Endpunkt Subgruppe	Asthmakontrolle anhand ACQ-6			
	Veränderung des ACQ-6 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 ≤0,75)
		Verbesserung des ACQ-6 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 ≤0,75)	
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,116	0,274	0,283	0,455
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	n.a. ^a	0,129	n.b.	n.b.
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,324	0,844	0,533	0,496
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a			
Nasenpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,835	0,161	0,405	0,344
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	n.a. ^a	0,060	n.b.	n.b.
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,800	0,748	0,813	0,973

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

Endpunkt Subgruppe	Asthmakontrolle anhand ACQ-6			
	Veränderung des ACQ-6 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 ≤0,75)
		Verbesserung des ACQ-6 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 ≤0,75)	
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	0,578	0,480	0,098	0,083
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,370	0,492	0,500	0,516
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,574	0,882	0,654	0,701
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,205	0,028	0,141	0,236

Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind **hervorgehoben**.
a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).
ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; BMI: *Body-Mass-Index*; IgE: Immunglobulin E; IU: *International Unit*; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; µL: Mikroliter
Quelle: [11]

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

Asthmasymptome anhand Patiententagebuch

Tabelle 4-133: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Studie SIROCCO

Endpunkt Subgruppe	Asthmasymptome anhand Patiententagebuch						
	Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	Veränderung					
		des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline	des Gesamtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Tagesscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,350	0,896	0,164	0,098	0,353	0,064	0,363
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,362	0,050	0,107	0,177	0,055	0,168	0,196
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	0,158	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,265	0,579	0,646	0,629	0,482	0,693	0,995
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,381	0,450	0,692	0,411	0,988	0,464	0,345
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,549	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a

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

Endpunkt	Asthmasymptome anhand Patiententagebuch						
	Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	Veränderung					
		des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline	des Gesamtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Tagesscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline
Subgruppe							
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,772	0,267	0,903	0,958	0,893	0,448	0,469
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a						
Nasenpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,954	0,252	0,692	0,708	0,756	0,116	0,104
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	0,824	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a

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

Endpunkt	Asthmasymptome anhand Patiententagebuch						
	Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	Veränderung					
		des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline	des Gesamtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Tagesscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline
Subgruppe							
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,681	0,435	0,579	0,417	0,569	0,657	0,961
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	0,588	0,336	0,501	0,652	0,418	0,646	0,483
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,190	0,507	0,318	0,730	0,174	0,063	0,106
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,543	0,906	0,818	0,641	0,880	0,316	0,177
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,669	0,290	0,567	0,613	0,474	0,152	0,304

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

Endpunkt	Asthmasymptome anhand Patiententagebuch						
	Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	Veränderung					
Subgruppe		des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline	des Gesamtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Tagesscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline
<p>Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; µL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [12]</p>							

EQ-5D VAS

Tabelle 4-134: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt EQ-5D VAS, Studie SIROCCO

Endpunkt	EQ-5D VAS
Subgruppe	Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,449
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,366
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	n.a. ^a
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,165

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

Endpunkt	EQ-5D VAS
Subgruppe	Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,407
BMI ($\leq 35 \text{ kg/m}^2$, $> 35 \text{ kg/m}^2$)	n.a. ^a
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥ 4)	0,513
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a
Nasenpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,556
IgE-Level (Baseline) ($\leq 30 \text{ IU/L}$, $> 30 - \leq 700 \text{ IU/L}$, $> 700 \text{ IU/L}$)	n.a. ^a
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,983
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	0,324
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,679
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,983

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

Endpunkt	EQ-5D VAS
Subgruppe	Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,985
<p>Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; EQ-5D: <i>EuroQol-5D</i>; IgE: <i>Immunglobulin E</i>; IU: <i>International Unit</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: <i>orales Kortikosteroid</i>; µL: <i>Mikroliter</i>; VAS: <i>visuelle Analogskala</i></p> <p>Quelle: [13]</p>	

Lebensqualität

AQLQ(S)+12

Tabelle 4-135: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt AQLQ(S)+12, Studie SIROCCO

Endpunkt	AQLQ(S)+12					
Subgruppe	Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline					Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um ≥0,5 (MCID)
	Gesamtscore	Einschränkungen der Aktivität	Umwelteinflüsse	Emotionale Verfassung	Symptome	
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,227	0,110	0,271	0,441	0,429	0,861
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,162	0,418	0,534	0,173	0,074	0,519
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	n.a. ^a					

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

Endpunkt	AQLQ(S)+12					
	Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline					Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)
Subgruppe	Gesamtscore	Einschränkungen der Aktivität	Umwelteinflüsse	Emotionale Verfassung	Symptome	
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,586	0,535	0,769	0,822	0,508	0,800
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,422	0,430	0,776	0,775	0,130	0,649
BMI (≤ 35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,422
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥ 4)	0,196	0,341	0,465	0,013	0,271	0,869
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a					
Nasendpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,715	0,576	0,834	0,820	0,781	0,311
IgE-Level (Baseline) (≤ 30 IU/L, >30- ≤ 700 IU/L, >700 IU/L)	n.a. ^a					0,048

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

Endpunkt	AQLQ(S)+12					
	Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline					Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)
Subgruppe	Gesamtscore	Einschränkungen der Aktivität	Umwelteinflüsse	Emotionale Verfassung	Symptome	
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,826	0,939	0,890	0,724	0,710	0,797
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	0,789	0,970	0,887	0,696	0,488	0,307
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,670	0,747	0,516	0,379	0,997	0,573
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,797	0,346	0,521	0,851	0,950	0,511
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline) ($\geq 300-449$, ≥ 450)	0,105	0,287	0,032	0,107	0,114	0,222
<p>Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>AQLQ(S)+12: Standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i>; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; μL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [14]</p>						

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

Verträglichkeit

Tabelle 4-136: Ergebnisse der Interaktionstests zu Verträglichkeitsendpunkten, Studie SIROCCO

Endpunkt Subgruppe	Verträglichkeit			
	UE	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,748	0,617	n.a. ^a	n.a. ^a
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,932	0,543	n.a. ^a	n.a. ^a
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest- of-World</i>)	n.b.	n.b.	n.a. ^a	n.a. ^a
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,134	0,740	n.a. ^a	n.a. ^a
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,613	0,925	n.a. ^a	n.a. ^a
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	n.b.	0,839	n.a. ^a	n.a. ^a
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,460	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a

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

Endpunkt Subgruppe	Verträglichkeit			
	UE	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a			
Nasenpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,185	0,397	n.a. ^a	n.a. ^a
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	n.b.	0,708	n.a. ^a	n.a. ^a
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,075	0,199	n.a. ^a	n.a. ^a
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	n.b.	0,662	n.a. ^a	n.a. ^a
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,586	0,976	n.a. ^a	n.a. ^a
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,636	0,625	n.a. ^a	n.a. ^a

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

Endpunkt Subgruppe	Verträglichkeit			
	UE	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,448	0,195	n.a. ^a	n.a. ^a
<p>Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i>; n.a.: nicht anwendbar; OCS: orales Kortikosteroid; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; µL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [16]</p>				

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

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion – Studie SIROCCOTabelle 4-137: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Exazerbationen, Jährliche Exazerbationsraten, Studie SIROCCO

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W				zVT				Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert ^{a,b}
	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate	Jährliche Exazerbations- rate [95%-KI]; p-Wert ^a	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate	Jährliche Exazerbations- rate [95%-KI]; p-Wert ^a	
Jährliche Exazerbationsraten definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung									
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)^c									
nein	25	15	0,66	0,67 [0,36; 1,24]; 0,197	35	43	1,42	1,36 [0,88; 2,08]; 0,163	0,49 [0,23; 1,03]; 0,061
ja	35	16	0,50	0,51 [0,29; 0,91]; 0,022	20	79	4,53	3,76 [2,26; 6,26]; <0,001	0,14 [0,06; 0,29]; <0,001

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

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W				zVT				Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert ^{a,b}
	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate	Jährliche Exazerbations- rate [95%-KI]; p-Wert ^a	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate	Jährliche Exazerbations- rate [95%-KI]; p-Wert ^a	
Jährliche Exazerbationsraten ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung									
Region^d									
Asien	12	1	0,09	0,08 [0,01; 0,60]; 0,014	9	26	3,46	2,42 [1,10; 5,31]; 0,027	0,03 [0,00; 0,28]; 0,002
Osteuropa	4	1	0,27	0,29 [0,03; 2,55]; 0,263	6	8	1,47	1,83 [0,65; 5,17]; 0,257	0,16 [0,01; 1,77]; 0,134
Europa ohne Osteuropa	31	14	0,50	0,59 [0,31; 1,12]; 0,105	25	56	2,41	2,03 [1,26; 3,26]; 0,004	0,29 [0,13; 0,65]; 0,003
Nordamerika	6	4	0,72	0,57 [0,16; 2,06]; 0,391	9	13	2,16	1,45 [0,56; 3,70]; 0,442	0,39 [0,09; 1,83]; 0,235
<i>Rest-of-World</i>	7	5	0,77	0,94 [0,30; 2,92]; 0,919	6	3	0,54	0,45 [0,11; 1,80]; 0,259	2,10 [0,35; 12,74]; 0,420
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)^e									
nein	25	14	0,61	0,63 [0,33; 1,21]; 0,166	35	35	1,16	1,14 [0,72; 1,81]; 0,577	0,55 [0,25; 1,22]; 0,141
ja	35	11	0,34	0,35 [0,18; 0,69]; 0,002	20	71	4,07	3,38 [1,92; 5,95]; <0,001	0,10 [0,04; 0,25]; <0,001

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

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W				zVT				Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert ^{a,b}
	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate	Jährliche Exazerbations- rate [95%-KI]; p-Wert ^a	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate	Jährliche Exazerbations- rate [95%-KI]; p-Wert ^a	
<p>a: Die Berechnungen der jährlichen Exazerbationsrate und des <i>Rate Ratio</i> inkl. KI und p-Wert beruhen auf einem negativ-binomialen Modell einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (jeweils wie für den Einzelpunkt definiert), OCS-Behandlung (Baseline), Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.</p> <p>b: <i>Rate Ratio</i> = Benra 30 mg Q8W/zVT.</p> <p>c: Der Bruttowert der Rohrate wurde als Quotient aus der Anzahl der Ereignisse insgesamt und der Gesamtsumme aller jeweils zu berücksichtigenden <i>Follow-Up</i>-Zeiten (in Jahren) berechnet. Die Gesamtsumme aller jeweils zu berücksichtigenden <i>Follow-Up</i>-Zeiten betrug in der Subgruppe <i>nein</i> 22,9 Jahre (Benra 30 mg, Q8W) bzw. 30,3 Jahre (zVT) und in der Subgruppe <i>ja</i> 32,2 Jahre (Benra 30mg Q8W) bzw. 17,5 Jahre (zVT).</p> <p>d: Der Bruttowert der Rohrate wurde als Quotient aus der Anzahl der Ereignisse insgesamt und der Gesamtsumme aller jeweils zu berücksichtigenden <i>Follow-Up</i>-Zeiten (in Jahren) berechnet. Die Gesamtsumme aller jeweils zu berücksichtigenden <i>Follow-Up</i>-Zeiten betrug in der Subgruppe <i>Asien</i> 11,1 Jahre (Benra 30 mg, Q8W) bzw. 7,5 Jahre (zVT), in der Subgruppe <i>Osteuropa</i> 3,7 Jahre (Benra 30mg Q8W) bzw. 5,4 Jahre (zVT), in der Subgruppe <i>Europa ohne Osteuropa</i> 28,2 Jahre (Benra 30mg Q8W) bzw. 23,2 Jahre (zVT), in der Subgruppe <i>Nordamerika</i> 5,6 Jahre (Benra 30mg Q8W) bzw. 6,0 Jahre (zVT) und in der Subgruppe <i>Rest-of-World</i> 6,5 Jahre (Benra 30mg Q8W) bzw. 5,6 Jahre (zVT).</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>- Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [10]</p>									

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

Tabelle 4-138: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Exazerbationen, Zeit bis zur ersten Exazerbation, Studie SIROCCO

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W		zVT		HR [95%-KI]; p-Wert ^a
	N/n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Exazerbation [95%-KI] (Tage)	N/n (%)	Mediane Zeit bis zur ersten Exazerbation [95%-KI] (Tage)	
Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung					
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)					
300-449	19/8 (42,1)	n.b. [115,0; n.b.]	24/14 (58,3)	199,0 [62,0; n.b.]	0,89 [0,34; 2,37]; 0,822
≥ 450	41/11 (26,8)	n.b.	31/21 (67,7)	118,0 [29,0; 203,0]	0,21 [0,10; 0,45]; <0,001
Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung					
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)					
300-449	19/7 (36,8)	n.b. [149,0; n.b.]	24/13 (54,2)	199,0 [62,0; n.b.]	0,84 [0,30; 2,38]; 0,747
≥ 450	41/8 (19,5)	n.b.	31/20 (64,5)	140,0 [46,0; 282,0]	0,17 [0,07; 0,39]; <0,001
<p>a: Die Berechnung von HR inkl. KI und p-Wert beruht auf einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, OCS-Behandlung (Baseline), Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe. Ein $\text{HR} < 1$ zeigt einen Vorteil für Benralizumab an.</p> <p>Benra: Benralizumab; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; OCS: orales Kortikosteroid; n.b.: nicht berechenbar; Q8W: einmal alle 8 Wochen; μL: Mikroliter; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [10]</p>					

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

Tabelle 4-139: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID), Studie SIROCCO

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W		zVT		OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
	N	Responder n (%)	N	Responder n (%)			
Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID) zum Behandlungsende							
IgE-Level (Baseline)							
≤ 30 IU/L	11	10 (90,9)	7	2 (28,6)	73,11 [3,36; 1590,43]; 0,006	3,18 [0,97; 10,42]; 0,056	0,62 [0,25; 1,00]; 0,001
$>30 \leq 700$ IU/L	40	24 (60,0)	42	23 (54,8)	1,16 [0,44; 3,07]; 0,760	1,10 [0,75; 1,59]; 0,632	0,05 [-0,16; 0,27]; 0,631
>700 IU/L	8	4 (50,0)	5	2 (40,0)	6,16 [0,32; 118,22]; 0,228	1,25 [0,35; 4,49]; 0,732	0,10 [-0,45; 0,65]; 0,722
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, OCS-Behandlung (Baseline), Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, ACQ-5 (Baseline), Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i>; KI: Konfidenzintervall; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [11]</p>							

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

Tabelle 4-140: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID), Studie SIROCCO

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W		zVT		OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
	N	Responder n (%)	N	Responder n (%)			
Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID) zum Behandlungsende							
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)							
300-449	19	6 (31,6)	24	11 (45,8)	0,59 [0,14; 2,54]; 0,483	0,69 [0,31; 1,52]; 0,357	-0,14 [-0,43; 0,15]; 0,333
≥ 450	41	32 (78,0)	31	15 (48,4)	4,46 [1,49; 13,39]; 0,008	1,61 [1,08; 2,40]; 0,019	0,30 [0,08; 0,51]; 0,007
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, OCS-Behandlung (Baseline), Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, ACQ-6 (Baseline), Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; μL: Mikroliter; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [11]</p>							

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

Tabelle 4-141: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt AQLQ(S)+12, Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline, Studie SIROCCO

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W				zVT				LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Emotionale Verfassung									
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten									
2	21/21	3,82 (1,61)	5,28 (1,45)	1,10 (1,50)	19/15	3,53 (1,37)	5,08 (1,74)	1,29 (1,71)	-0,04 [-0,91; 0,84] 0,929
3	16/12	4,06 (1,10)	6,13 (0,82)	2,20 (1,45)	11/9	3,78 (1,30)	4,51 (1,76)	0,30 (1,07)	1,69 [0,58; 2,80] 0,003
≥4	19/15	3,95 (1,58)	5,53 (1,33)	1,48 (1,19)	23/15	3,91 (1,35)	5,28 (1,81)	1,33 (1,52)	0,13 [-0,76; 1,02] 0,772
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Umwelteinflüsse									
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline)									
300-449	19/11	4,92 (1,63)	5,50 (1,16)	0,43 (1,79)	23/18	4,20 (1,38)	5,43 (1,16)	1,28 (1,65)	-0,50 [-1,37; 0,38] 0,264
≥450	37/37	4,49 (1,42)	5,51 (1,36)	0,90 (1,46)	30/21	4,30 (1,43)	5,43 (1,43)	0,94 (1,04)	0,15 [-0,49; 0,80] 0,635

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

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W				zVT				LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Behandlung, AQLQ(S)+12 (Baseline), Region, OCS-Behandlung (Baseline), Visite, Behandlung*Visite, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.</p> <p>AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; µL: Mikroliter; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [14]</p>									

Tabelle 4-142: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion (p<0,05), Endpunkt AQLQ(S)+12, Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um ≥0,5 (MCID), Studie SIROCCO

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W		zVT		OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
	N	Responder n (%)	N	Responder n (%)			
Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um ≥0,5 (MCID) zum Behandlungsende							
IgE-Level (Baseline)							
≤30 IU/L	11	8 (72,7)	7	2 (28,6)	29,11 [1,79; 473,20]; 0,018	2,55 [0,75; 8,67]; 0,135	0,44 [0,02; 0,87]; 0,042
>30-≤700 IU/L	40	22 (55,0)	42	24 (57,1)	0,94 [0,33; 2,62]; 0,899	0,96 [0,66; 1,41]; 0,845	-0,02 [-0,24; 0,19]; 0,845
>700 IU/L	8	4 (50,0)	5	2 (40,0)	5,45 [0,28; 104,89]; 0,261	1,25 [0,35; 4,49]; 0,732	0,10 [-0,45; 0,65]; 0,722

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

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W		zVT		OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
	N	Responder n (%)	N	Responder n (%)			
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, OCS-Behandlung (Baseline), Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, AQLQ(S)+12 (Baseline), Subgruppe und Behandlung*Subgruppe. b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; IU: <i>International Unit</i>; KI: Konfidenzintervall; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; OCS: orales Kortikosteroid; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [14]</p>							

Morbidität

Exazerbationen

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Exazerbationsraten definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* ergab einen Beleg ($p=0,018$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-129). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-137). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte sowohl für Studienpatienten mit als auch ohne Montelukast-Begleitmedikation einen Vorteil von Benralizumab gegenüber der zVT. Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT auch für Studienpatienten unter Begleitmedikation mit Montelukast eine signifikant verringerte Exazerbationsrate ($p<0,001$). Für Studienpatienten ohne diese Begleitmedikation wurde ein Hinweis ($p=0,061$) für einen Vorteil von Benralizumab gegenüber der zVT beobachtet. Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass aufgrund der gleichmäßigen Verteilung von Montelukast als Begleitmedikation in den beiden Behandlungsgruppen keine Verzerrung zugunsten von Benralizumab vorliegt. Es ist daher nicht von einer bedeutsamen Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Exazerbationsraten ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung* ergab einen Beleg ($p=0,03$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Region* (Tabelle 4-129). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-137). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte in allen Subgruppen außer *Rest-of-World* einen numerischen Vorteil gegenüber der zVT. Dieser war in den Gruppen Europa ohne Osteuropa ($p=0,003$), und Asien ($p=0,002$) zudem statistisch signifikant. Bei Studienpatienten in der Subgruppe *Rest-of-World* war der Effekt numerisch umgekehrt. In diesem Fall wurde aber kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt ($p=0,420$). Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten in den einzelnen Subgruppen ist die Aussagekraft der beobachteten Ergebnisse limitiert. Eine medizinische Rationale für den Unterschied zwischen Regionen ist nicht bekannt. Daher wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Region* ausgegangen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Exazerbationsraten ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung* ergab einen Beleg ($p=0,005$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-129). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-137). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte sowohl für Studienpatienten mit als auch ohne Montelukast-Begleitmedikation einen Vorteil von Benralizumab gegenüber der zVT. Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass aufgrund der gleichmäßigen Verteilung von Montelukast als Begleitmedikation in den beiden Behandlungsgruppen keine bedeutsame Verzerrung zugunsten von Benralizumab vorliegt. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* ergab einen Beleg ($p=0,026$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (Tabelle 4-130). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-138). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte anhand des *Hazard Ratio* bzgl. *Zeit bis zur ersten Exazerbation* sowohl bei Studienpatienten mit 300 bis 449 pro μL als auch bei solchen mit ≥ 450 pro μL einen mindestens numerischen Vorteil gegenüber einer Behandlung mit der zVT. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* ausgegangen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung* ergab einen Beleg ($p=0,022$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (Tabelle 4-130). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-138). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte anhand des *Hazard Ratio* bzgl. *Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung*, sowohl bei Studienpatienten mit 300 bis 449 pro μL als auch bei solchen mit ≥ 450 pro μL einen mindestens numerischen Vorteil gegenüber einer Behandlung im zVT-Arm. Es wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* ausgegangen.

Asthmakontrolle anhand ACQ-5

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID)* ergab einen Beleg ($p=0,013$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *IgE-Level (Baseline)* (Tabelle 4-131). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-139). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT in allen Subgruppen einen numerisch höheren Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Asthmakontrolle anhand ACQ-5 (MCID $\geq 0,5$). Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *IgE-Level (Baseline)* ausgegangen.

Asthmakontrolle anhand ACQ-6

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID)* ergab einen Beleg ($p=0,028$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (Tabelle 4-132). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-140). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte in der Subgruppe der Studienpatienten mit einer Eosinophilenanzahl von ≥ 450 pro μL im Vergleich zur zVT einen statistisch signifikant höheren Anteil von Patienten mit Verbesserung ($p=0,008$). Bei Studienpatienten mit einer Eosinophilenanzahl von 300 bis 449 pro μL zur Baseline war der Effekt numerisch umgekehrt, jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,483$). Der hier betrachtete Endpunkt wird nicht als Basis für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* ist eine endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Studie SIROCCO*“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

Lebensqualität

AQLQ(S)+12

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline - Emotionale Verfassung* ergab einen Beleg ($p=0,013$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten* (Tabelle 4-135). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-141). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT in den Subgruppen der Studienpatienten mit drei Exazerbationen eine statistisch signifikante ($p=0,003$) bzw. mit vier Exazerbationen und mehr eine numerisch höhere Verbesserung bzgl. *Emotionale Verfassung*. Bei Studienpatienten mit nur zwei Exazerbationen in den vorherigen zwölf Monaten war der Effekt umgekehrt. Die Effekte waren in den Subgruppen mit zwei ($p=0,929$) bzw. mit vier oder mehr ($p=0,772$) Exazerbationen in den vorherigen zwölf Monaten jedoch nicht statistisch signifikant. Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (Baseline)* ist eine endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Studie SIROCCO*“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline - Umwelteinflüsse* ergab einen Beleg ($p=0,032$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (Tabelle 4-135). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-141). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte in der Subgruppe 300 bis 449 pro μL im Vergleich zur zVT eine numerisch geringere Verbesserung des Scores in der Kategorie Umwelteinflüsse. Bei Studienpatienten mit ≥ 450 pro μL war der Effekt umgekehrt. Die Effekte waren jedoch in keiner Subgruppe statistisch signifikant ($p=0,264$ bzw. $p=0,635$). Daher ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)* ergab einen Beleg ($p=0,048$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *IgE-Level (Baseline)* (Tabelle 4-135). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-142). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte in den Subgruppen ≤ 30 IU/L und >700 IU/L im Vergleich zur zVT einen höheren Anteil Patienten mit Verbesserung der Lebensqualität gemäß AQLQ(S)+12. Bei Studienpatienten in der Subgruppe $>30-\leq 700$ IU/L war der Effekt umgekehrt. Die Effekte waren nur in der Subgruppe ≤ 30 IU/L statistisch signifikant ($p=0,018$). Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *IgE-Level (Baseline)* ist eine endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Studie SIROCCO“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Studie SIROCCO

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten der Nutzendimensionen *Morbidität, Lebensqualität* und *Verträglichkeit* zeigen in insgesamt zehn Fällen, verteilt über fünf Subgruppen, einen Beleg für eine Effektmodifikation (Tabelle 4-129 bis Tabelle 4-136).

Für die Endpunkte wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppen *Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (Baseline), Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline), IgE-Level (Baseline)* oder *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* ausgegangen.

Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation einer Subgruppe ist dabei in keinem Fall konsistent über die gesamte Bandbreite der verschiedenen Endpunkte hinweg beobachtet worden. Die Anzahl tatsächlicher Belege für eine Effektmodifikation innerhalb einer Subgruppe ist zudem in einigen Fällen geringer als die unter Unabhängigkeit erwartete Anzahl an Effektmodifikationen ($37 \text{ Endpunkte} \times 0,05 = 1,85$).

Übergeordnete Einordnung der Subgruppenanalysen

Mehr als die zufällig erwartete Anzahl an Belegen für eine Effektmodifikation ergaben sich für die Subgruppen *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (drei Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität* und ein Endpunkt der Nutzendimension *Lebensqualität*) und *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (zwei Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität*) sowie *IgE-Level (Baseline)* (ein Endpunkt der Nutzendimension *Morbidität* und ein Endpunkt der Nutzendimension *Lebensqualität*). Im Folgenden soll dieser Befund eingeordnet werden.

Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)

Bei zwei Operationalisierungen der Analyse der Zeit bis zur ersten Exazerbation (*Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* und *Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung*) ergaben sich auf Basis der Ergebnisse der einzelnen Interaktionstests potentielle Modifikationen des Behandlungseffekts durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)*. Für weitere Operationalisierungen wurden keine Modifikationen beobachtet bzw. im Rahmen der einzelnen Studie SIROCCO konnte aufgrund der geringen Fallzahlen regelhaft jeweils nicht auf Interaktionen geprüft werden. Bereits bei Betrachtung des jeweils einzelnen Endpunktes wurde aufgrund gleichgerichteter Effekte nicht von einer Modifikation ausgegangen. Diese Schlussfolgerung wird insbesondere durch eine übergeordnete Betrachtung gestützt. Weitere Auswertungen zum Endpunkt *Exazerbationen*, insbesondere die weiteren für eine Ableitung eines Zusatznutzen maßgeblich relevanten Ergebnisse zu *Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation* und *Jährliche Exazerbationsrate* zeigten in keiner der angewendeten Operationalisierungen einen Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* auf. Die beobachteten Modifikationen lassen sich demnach nicht sinnvoll interpretieren. Schlussfolgernd wird in Bezug auf *Exazerbationen* von keiner Effektmodifikation durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* ausgegangen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Vorteile von Benralizumab gegenüber der zVT in Bezug auf *Exazerbationen* – und damit der daraus abgeleitete Zusatznutzen – für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

Eine mögliche Modifikation eines Behandlungseffektes durch die *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* wurde auf Basis der Ergebnisse der einzelnen Interaktionstests für den Endpunkt *Anteil Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID)* beschrieben. In diesem Fall erscheint eine relevante Modifikation als unwahrscheinlich. Dies wird dadurch gestützt, dass Auswertungen des maßgeblich relevanten Endpunktes *ACQ-5* zur Ableitung des Zusatznutzen, sowie auch alle weiteren Auswertungen zum Endpunkt *ACQ-6* – welcher zur Unterstützung der Aussagen auf Basis des *ACQ-5* herangezogen wird –, für *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* keine Interaktionen zeigten. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Vorteile von Benralizumab gegenüber der zVT in Bezug zur Asthmakontrolle erhoben durch *ACQ-6* – und damit die hiermit gestützte Ableitung eines Zusatznutzens (abgeleitet aus *ACQ-5*) – für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

Die Analysen zu *Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline - Umwelteinflüsse* zeigten keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppen nach *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)*. Aus diesem Grund wurde bereits in der Einzelbetrachtung eine Effektmodifikation durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* ausgeschlossen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Vorteile von Benralizumab gegenüber der zVT in Bezug zur Lebensqualität erhoben durch *AQLQ(S)+12* – und damit der daraus abgeleitete Zusatznutzen – für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)

Bei zwei Operationalisierungen der jährlichen Exazerbationsrate (*Jährliche Exazerbationsrate definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* und *Jährliche Exazerbationsrate ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung*) ergaben sich auf Basis der Ergebnisse der einzelnen Interaktionstests potentielle Modifikationen des Behandlungseffekts durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)*. Für weitere Operationalisierungen wurden keine Modifikationen beobachtet bzw. im Rahmen der einzelnen Studie SIROCCO konnte in diesen Fällen aufgrund der geringen Fallzahlen regelhaft jeweils nicht auf Interaktionen geprüft werden. Bereits bei Betrachtung des jeweils einzelnen Endpunktes wurde aufgrund gleichgerichteter Effekte nicht von einer Modifikation ausgegangen. Diese Schlussfolgerung wird insbesondere durch eine übergeordnete Betrachtung gestützt. Weitere Auswertungen zum Endpunkt *Exazerbationen*, insbesondere die weiteren für eine Ableitung eines Zusatznutzens maßgeblich relevanten Ergebnisse zu *Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation* und *Zeit bis zur ersten Exazerbation* zeigten in keiner der angewendeten Operationalisierungen einen Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auf. Demnach lassen sich die beobachteten Modifikationen bzgl. der Behandlung mit Montelukast nicht sinnvoll interpretieren. Schlussfolgernd wird in Bezug auf *Exazerbationen* von keiner Effektmodifikation durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* ausgegangen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Vorteile von Benralizumab gegenüber der zVT in Bezug zu *Exazerbationen* – und damit der daraus abgeleitete Zusatznutzen – für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

4.3.1.3.2.3 Studie CALIMA**Ergebnisse der Interaktionstests****Morbidität***Exazerbationen*

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen, Studie CALIMA (1/2)

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen						
	Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation		Jährliche Exazerbationsrate				
	definiert durch OCS-Stoß- behandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch OCS-Stoß- behandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoß- behandlung
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,106	n.a. ^a	0,379	n.b.	n.b.	n.b.	0,275
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,853	n.a. ^a	0,897	n.b.	n.b.	n.b.	0,958
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest- of-World</i>)	n.a. ^a						
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,199	n.a. ^a	0,007	0,107	n.b.	n.b.	0,003
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,816	n.a. ^a	0,227	n.b.	n.b.	n.b.	0,404

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

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen						
	Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation		Jährliche Exazerbationsrate				
	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,827	n.a. ^a	0,394	n.b.	n.b.	n.b.	0,471
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,728	n.a. ^a	0,451	n.b.	n.b.	n.b.	0,942
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a						
Nasenpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,078	n.a. ^a	0,830	n.b.	n.b.	n.b.	0,687
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	n.a. ^a						

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

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen						
	Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation		Jährliche Exazerbationsrate				
	definiert durch OCS-Stoß- behandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch OCS-Stoß- behandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoß- behandlung
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,019	n.a. ^a	0,603	n.b.	n.b.	n.b.	0,245
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	n.a. ^a						
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,477	n.a. ^a	0,937	n.b.	n.b.	n.b.	0,916
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,093	n.a. ^a	0,041	n.b.	n.b.	n.b.	0,025
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,238	n.a. ^a	0,346	n.b.	n.b.	n.b.	0,482

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

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen						
	Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation		Jährliche Exazerbationsrate				
	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
<p>Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; μL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [10]</p>							

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen, Studie CALIMA (2/2)

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen				
	Zeit bis zur ersten Exazerbation				
	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,317	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,257
Altersgruppe (18-<65 J., ≥ 65 J.)	0,620	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,545

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

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen				
	Zeit bis zur ersten Exazerbation				
	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest- of-World</i>)	n.a. ^a				
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,076	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,071
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,523	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,731
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,827	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,965
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,833	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,948
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a				

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

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen				
	Zeit bis zur ersten Exazerbation				
	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
Nasendpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,200	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,454
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	n.a. ^a				
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,229	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,071
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	n.a. ^a				
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,367	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,565
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,278	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,145

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

Endpunkt	Exazerbationen				
	Zeit bis zur ersten Exazerbation				
Subgruppe	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,367	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,568
<p>Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; µL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [10]</p>					

Asthmakontrolle anhand ACQ-5

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Studie CALIMA

Endpunkt	Asthmakontrolle anhand ACQ-5				
	Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 ≤0,75)	
Verbesserung des ACQ-5 um ≥0,5 (MCID)		gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤0,75)			
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,349	0,935	0,628		0,999
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,652	0,376	0,577		0,527

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

Endpunkt Subgruppe	Asthmakontrolle anhand ACQ-5			
	Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 ≤0,75)
		Verbesserung des ACQ-5 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤0,75)	
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest- of-World</i>)	n.a. ^a			
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,420	0,962	0,103	0,348
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,320	0,499	0,642	0,948
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,633	0,410	n.b.	n.b.
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,520	0,128	0,999	0,817
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a			
Nasenpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,745	0,093	0,658	0,818

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

Endpunkt Subgruppe	Asthmakontrolle anhand ACQ-5			
	Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 ≤0,75)
		Verbesserung des ACQ-5 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤0,75)	
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	n.a. ^a			
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,234	0,195	0,373	0,446
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	n.a. ^a			
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,830	0,223	0,325	0,477
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,013	0,583	0,392	0,126
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,197	0,217	0,121	0,258

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

Endpunkt	Asthmakontrolle anhand ACQ-5			
	Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 ≤0,75)
Subgruppe		Verbesserung des ACQ-5 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤0,75)	
Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind hervorgehoben .				
a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).				
ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; BMI: <i>Body-Mass-Index</i> ; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i> ; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i> ; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; µL: Mikroliter				
Quelle: [11]				

Asthmakontrolle anhand ACQ-6

Tabelle 4-146: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Studie CALIMA

Endpunkt	Asthmakontrolle anhand ACQ-6			
	Veränderung des ACQ-6 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 ≤0,75)
Subgruppe		Verbesserung des ACQ-6 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 ≤0,75)	
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,554	0,189	0,668	0,997
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,495	0,479	0,477	0,466
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	n.a. ^a			
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,475	0,649	0,085	0,221
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,304	0,176	0,716	0,906

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

Endpunkt Subgruppe	Asthmakontrolle anhand ACQ-6			
	Veränderung des ACQ-6 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 ≤0,75)
		Verbesserung des ACQ-6 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 ≤0,75)	
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,586	0,665	n.b.	n.b.
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,491	0,042	0,998	0,818
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a			
Nasenspolypen (Baseline) (ja, nein)	0,913	0,022	0,718	0,913
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	n.a. ^a			
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,245	0,240	0,366	0,431
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	n.a. ^a			
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,825	0,105	0,362	0,544
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,015	0,771	0,474	0,220
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,246	0,191	0,125	0,265

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

Endpunkt	Asthmakontrolle anhand ACQ-6		
	Veränderung des ACQ-6 zur Baseline	Anteil Patienten mit	
		Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 $\leq 0,75$)
Subgruppe			

Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) sind **hervorgehoben**.
a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).
ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; BMI: *Body-Mass-Index*; IgE: Immunglobulin E; IU: *International Unit*; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; μ L: Mikroliter
Quelle: [11]

Asthmasymptome anhand Patiententagebuch

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Studie CALIMA

Endpunkt	Asthmasymptome anhand Patiententagebuch						
	Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	Veränderung					
		des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline	des Gesamtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Tagesscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline
Subgruppe							
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,418	0,656	0,220	0,343	0,181	0,947	0,545
Altersgruppe (18-<65 J., ≥ 65 J.)	0,771	0,574	0,948	0,611	0,535	0,450	0,904

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

Endpunkt	Asthmasymptome anhand Patiententagebuch						
	Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	Veränderung					
		des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline	des Gesamtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Tagesscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline
Subgruppe							
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	n.a. ^a						
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,087	0,794	0,971	0,826	0,793	0,186	0,117
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,304	0,088	0,335	0,291	0,447	0,586	0,230
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,366	0,157	0,619	0,611	0,621	0,135	0,340
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,849	<0,001	0,216	0,289	0,149	0,014	0,033

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

Endpunkt	Asthmasymptome anhand Patiententagebuch						
	Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	Veränderung					
Subgruppe		des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline	des Gesamtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Tagesscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,272	0,125	0,299	0,273	0,328	0,992	0,528
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,102	0,533	0,249	0,157	0,403	0,720	0,618
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline) (≥ 300 -449, ≥ 450)	0,044	0,530	0,175	0,142	0,233	0,187	0,212
<p>Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i>; n.a.: nicht anwendbar; OCS: orales Kortikosteroid; μL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [12]</p>							

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

EQ-5D VAS

Tabelle 4-148: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt EQ-5D VAS, Studie CALIMA

Endpunkt	EQ-5D VAS
Subgruppe	Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,571
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,227
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	n.a. ^a
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,333
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,048
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,301
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,217
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a
Nasenpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,289
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	n.a. ^a

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

Endpunkt	EQ-5D VAS
Subgruppe	Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,304
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	n.a. ^a
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,281
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,073
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,188
<p>Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; EQ-5D: EuroQol-5D; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i>; n.a.: nicht anwendbar; OCS: orales Kortikosteroid; VAS: visuelle Analogskala; µL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [13]</p>	

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

Lebensqualität

AQLQ(S)+12

Tabelle 4-149: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt AQLQ(S)+12, Studie CALIMA

Endpunkt	AQLQ(S)+12					
	Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline					Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)
Subgruppe	Gesamtscore	Einschränkungen der Aktivität	Umwelteinflüsse	Emotionale Verfassung	Symptome	
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,482	0,403	0,257	0,989	0,427	0,139
Altersgruppe (18-<65 J., ≥ 65 J.)	0,342	0,511	0,788	0,119	0,371	n.b.
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	n.a. ^a					
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,279	0,193	0,841	0,072	0,412	0,580
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,265	0,275	0,683	0,017	0,372	0,154
BMI (≤ 35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,550	0,571	0,340	0,948	0,510	n.b.
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥ 4)	0,709	0,504	0,459	0,915	0,652	0,239

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

Endpunkt	AQLQ(S)+12					
	Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline					Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)
Subgruppe	Gesamtscore	Einschränkungen der Aktivität	Umwelteinflüsse	Emotionale Verfassung	Symptome	
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a					
Nasenpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,701	0,667	0,269	0,493	0,787	0,156
IgE-Level (Baseline) (≤ 30 IU/L, >30 - ≤ 700 IU/L, >700 IU/L)	n.a. ^a					
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,125	0,255	0,275	0,088	0,074	0,168
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	n.a. ^a					
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,682	0,899	0,334	0,151	0,730	0,203

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

Endpunkt	AQLQ(S)+12					Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)
	Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline					
Subgruppe	Gesamtscore	Einschränkungen der Aktivität	Umwelteinflüsse	Emotionale Verfassung	Symptome	
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,001	<0,001	0,041	0,002	0,001	0,161
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline) (≥ 300 -449, ≥ 450)	0,464	0,460	0,569	0,623	0,188	0,884

Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) sind **hervorgehoben**.
a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).
AQLQ(S)+12: Standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); BMI: *Body-Mass-Index*; IgE: Immunglobulin E; IU: *International Unit*; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; μ L: Mikroliter
Quelle: [14]

Verträglichkeit

Tabelle 4-150: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Verträglichkeit, Studie CALIMA

Endpunkt	Verträglichkeit			
	UE	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten
Geschlecht (männlich, weiblich)	n.b.	0,675	n.a. ^a	n.a. ^a
Altersgruppe (18-<65 J., ≥ 65 J.)	n.b.	n.b.	n.a. ^a	n.a. ^a

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

Endpunkt Subgruppe	Verträglichkeit			
	UE	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	n.a. ^a			
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,777	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	n.b.	n.b.	n.a. ^a	n.a. ^a
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	n.b.	0,615	n.a. ^a	n.a. ^a
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	n.b.	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a			
Nasenpolypen (Baseline) (ja, nein)	n.b.	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a

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

Endpunkt Subgruppe	Verträglichkeit			
	UE	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	n.a. ^a			
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	n.b.	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	n.a. ^a			
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	n.b.	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	n.b.	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	n.b.	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a

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

Endpunkt Subgruppe	Verträglichkeit			
	UE	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten
Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind hervorgehoben . a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2). BMI: <i>Body-Mass-Index</i> ; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i> ; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; µL: Mikroliter Quelle: [16]				

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion – Studie CALIMA

Tabelle 4-151: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion (p<0,05), Endpunkt Exazerbationen, Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung, Studie CALIMA

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W		zVT		OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
	N	n (%)	N	n (%)			
Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung zum Behandlungsende							
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline)							
nein	23	7 (30,4)	19	10 (52,6)	0,44 [0,11; 1,69]; 0,232	0,58 [0,27; 1,23]; 0,153	-0,22 [-0,51; 0,07]; 0,137
ja	21	9 (42,9)	24	23 (95,8)	0,02 [0,00; 0,27]; 0,003	0,45 [0,27; 0,74]; 0,002	-0,53 [-0,76; -0,30]; <0,001

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

a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, OCS-Behandlung (Baseline), Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (jeweils wie für den Einzelendpunkt definiert), Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.
 b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.
 ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Exazerbationen; OCS: orales Kortikosteroid; OR: *Odds Ratio*; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie
 Quelle: [10]

Tabelle 4-152: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion (p<0,05), Endpunkt Exazerbationen, Jährliche Exazerbationsraten, Studie CALIMA

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W				zVT				Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert ^{a,b}
	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate	Jährliche Exazerbations- rate [95%-KI]; p-Wert ^a	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate	Jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]; p-Wert ^a	
Jährliche Exazerbationsraten definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung									
Region (EU)^c									
EU	26	29	1,12	1,18 [0,70; 1,98]; 0,528	21	33	1,46	1,35 [0,79; 2,31]; 0,276	0,88 [0,42; 1,85]; 0,730
Nicht-EU	18	8	0,43	0,44 [0,19; 1,00]; 0,051	22	63	2,71	2,64 [1,63; 4,28]; <0,001	0,17 [0,06; 0,44]; <0,001

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

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W				zVT				Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert ^{a,b}
	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate	Jährliche Exazerbations- rate [95%-KI]; p-Wert ^a	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrate	Jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]; p-Wert ^a	
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)^d									
nein	31	31	0,99	0,96 [0,57; 1,60]; 0,872	20	29	1,35	1,15 [0,64; 2,06]; 0,642	0,83 [0,39; 1,78]; 0,641
ja	13	6	0,45	0,48 [0,18; 1,30]; 0,149	23	67	2,76	2,38 [1,42; 3,97]; <0,001	0,20 [0,07; 0,62]; 0,005
Jährliche Exazerbationsraten ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung									
Region (EU)^c									
EU	26	25	0,97	1,02 [0,60; 1,72]; 0,953	21	29	1,28	1,25 [0,73; 2,15]; 0,410	0,81 [0,38; 1,72]; 0,585
Nicht-EU	18	5	0,27	0,28 [0,10; 0,73]; 0,010	22	57	2,46	2,33 [1,44; 3,77]; <0,001	0,12 [0,04; 0,35]; <0,001
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)^d									
nein	31	26	0,83	0,78 [0,46; 1,34]; 0,372	20	27	1,25	1,02 [0,56; 1,85]; 0,948	0,77 [0,35; 1,66]; 0,500
ja	13	4	0,30	0,33 [0,11; 1,04]; 0,058	23	59	2,43	2,25 [1,35; 3,77]; 0,002	0,15 [0,04; 0,52]; 0,003

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

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W				zVT				Rate Ratio [95%-KI]; p-Wert ^{a,b}
	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrrate	Jährliche Exazerbations- rate [95%-KI]; p-Wert ^a	N	Anzahl Ereignisse insgesamt	Jährliche Rohrrate	Jährliche Exazerbationsrate [95%-KI]; p-Wert ^a	
<p>a: Die Berechnungen der jährlichen Exazerbationsrate und des <i>Rate Ratio</i> inkl. KI und p-Wert beruhen auf einem negativ-binomialen Modell einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (jeweils wie für den Einzelpunkt definiert), OCS-Behandlung (Baseline), Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.</p> <p>c: Der Bruttowert der Rohrrate wurde als Quotient aus der Anzahl der Ereignisse insgesamt und der Gesamtsumme aller jeweils zu berücksichtigenden <i>Follow-Up</i>-Zeiten (in Jahren) berechnet. Die Gesamtsumme aller jeweils zu berücksichtigenden <i>Follow-Up</i>-Zeiten betrug in der Subgruppe <i>EU</i> 25,9 Jahre (Benra 30 mg, Q8W) bzw. 22,6 Jahre (zVT) und in der Subgruppe <i>Nicht-EU</i> 18,7 Jahre (Benra 30mg Q8W) bzw. 23,2 Jahre (zVT).</p> <p>d: Der Bruttowert der Rohrrate wurde als Quotient aus der Anzahl der Ereignisse insgesamt und der Gesamtsumme aller jeweils zu berücksichtigenden <i>Follow-Up</i>-Zeiten (in Jahren) berechnet. Die Gesamtsumme aller jeweils zu berücksichtigenden <i>Follow-Up</i>-Zeiten betrug in der Subgruppe <i>nein</i> 31,3 Jahre (Benra 30 mg, Q8W) bzw. 21,5 Jahre (zVT) und in der Subgruppe <i>ja</i> 13,3 Jahre (Benra 30mg Q8W) bzw. 24,3 Jahre (zVT).</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>- Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [10]</p>									

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

Tabelle 4-153: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Veränderung des ACQ-5 zur Baseline, Studie CALIMA

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W				zVT				LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	
Veränderung des ACQ-5 von der Baseline zum Behandlungsende									
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)									
nein	31/26	3,27 (0,80)	1,67 (1,27)	-1,68 (1,18)	20/17	3,27 (0,77)	2,19 (1,25)	-1,05 (0,98)	-0,32 [-0,99; 0,35]; 0,344
ja	13/10	2,69 (1,02)	0,98 (1,09)	-2,06 (1,27)	23/19	3,20 (1,11)	2,53 (1,45)	-0,59 (1,17)	-1,38 [-2,20; -0,56]; 0,001
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, ACQ-6 (Baseline), Region, OCS-Behandlung, Visite, Behandlung*Visite, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.</p> <p>ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Daten zum Behandlungsende; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [11]</p>									

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

Tabelle 4-154: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Veränderung des ACQ-6 zur Baseline, Studie CALIMA

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W				zVT				LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	
Veränderung des ACQ-6 von der Baseline zum Behandlungsende									
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)									
nein	31/26	3,12 (0,70)	1,55 (1,19)	-1,63 (1,01)	20/17	3,10 (0,84)	2,12 (1,17)	-0,91 (0,94)	-0,40 [-1,01; 0,21]; 0,198
ja	13/10	2,49 (0,92)	0,90 (1,03)	-1,90 (1,19)	23/19	3,01 (1,09)	2,41 (1,38)	-0,52 (1,00)	-1,34 [-2,09; -0,60]; <0,001
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, ACQ-6 (Baseline), Region, OCS-Behandlung, Visite, Behandlung*Visite, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.</p> <p>ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Daten zum Behandlungsende; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [11]</p>									

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

Tabelle 4-155: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID), Studie CALIMA

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W		zVT		OR [95%-KI]; p-Wert ^a	RR [95%-KI]; p-Wert ^b	ARD [95%-KI]; p-Wert ^b
	N	Responder n (%)	N	Responder n (%)			
Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID) zum Behandlungsende							
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten							
2	18	16 (88,9)	11	5 (45,5)	27,56 [2,95; 257,59]; 0,004	1,96 [1,00; 3,81]; 0,049	0,43 [0,11; 0,76]; 0,009
3	14	9 (64,3)	18	8 (44,4)	3,56 [0,69; 18,22]; 0,128	1,45 [0,76; 2,76]; 0,264	0,20 [-0,14; 0,54]; 0,253
≥ 4	12	8 (66,7)	14	8 (57,1)	0,70 [0,11; 4,66]; 0,716	1,17 [0,64; 2,14]; 0,617	0,10 [-0,28; 0,47]; 0,616
Nasenspolypen (Baseline)							
nein	26	19 (73,1)	28	17 (60,7)	1,49 [0,39; 5,73]; 0,559	1,20 [0,82; 1,76]; 0,337	0,12 [-0,12; 0,37]; 0,330
ja	18	14 (77,8)	15	4 (26,7)	19,98 [3,02; 132,18]; 0,002	2,92 [1,22; 7,00]; 0,016	0,51 [0,22; 0,81]; <0,001
<p>a: OR inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, OCS-Behandlung (Baseline), Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, ACQ-6 (Baseline), Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.</p> <p>b: RR und ARD inkl. KI und p-Werten beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.</p> <p>ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; ARD: absolute Risikodifferenz; Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; OR: <i>Odds Ratio</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; RR: relatives Risiko; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [11]</p>							

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

Tabelle 4-156: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum, Studie CALIMA

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W			zVT			LSM-Differenz [95%-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit symptomfreien Tagen n (%)	Anteil symptomfreier Tage MW (SD)	N	Patienten mit symptomfreien Tagen n (%)	Anteil symptomfreier Tage MW (SD)	
Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum							
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)							
300-449	14	9 (64,3)	0,27 (0,34)	15	6 (40,0)	0,20 (0,31)	-0,00 [-0,23; 0,22]; 0,989
≥ 450	30	17 (56,7)	0,33 (0,41)	28	12 (42,9)	0,11 (0,24)	0,29 [0,12; 0,45]; <0,001
<p>a: Die LSM-Differenz inkl. KI und p-Wert beruht auf einem OLS-Modell einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, OCS-Behandlung (Baseline), Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MW: Mittelwert; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit symptomfreien Tagen; OCS: orales Kortikosteroid; OLS: <i>Ordinary-Least-Squares</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; μL: Mikroliter; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [12]</p>							

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

Tabelle 4-157: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline, Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline und Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline, Studie CALIMA

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W				zVT				LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	
Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation von der Baseline zum Behandlungsende (Hübe pro Tag)									
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten									
2	18/16	5,80 (4,82)	1,46 (2,62)	-4,67 (4,28)	11/9	6,68 (6,86)	7,23 (7,47)	-0,21 (3,03)	-4,69 [-6,76; -2,61]; <0,001
3	14/10	3,56 (2,98)	0,50 (1,29)	-3,21 (3,39)	18/15	4,02 (4,40)	3,73 (4,96)	-0,46 (2,30)	-2,44 [-4,41; -0,46]; 0,016
≥4	12/8	5,36 (4,15)	3,47 (3,78)	-2,15 (2,09)	14/11	5,64 (6,78)	2,55 (3,91)	-4,08 (6,89)	1,52 [-0,70; 3,74]; 0,180
Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma von der Baseline zum Behandlungsende									
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten									
2	18/17	0,61 (0,40)	0,15 (0,33)	-0,49 (0,40)	11/10	0,69 (0,40)	0,47 (0,48)	-0,29 (0,39)	-0,25 [-0,50; -0,01]; 0,040
3	14/11	0,45 (0,41)	0,11 (0,30)	-0,43 (0,52)	18/15	0,57 (0,42)	0,20 (0,35)	-0,37 (0,54)	-0,08 [-0,31; 0,15]; 0,511

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

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W				zVT				LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	
≥4	12/8	0,76 (0,37)	0,47 (0,51)	-0,29 (0,42)	14/13	0,50 (0,34)	0,11 (0,21)	-0,38 (0,37)	0,22 [-0,05; 0,48]; 0,106
Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation von der Baseline zum Behandlungsende									
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten									
2	18/17	0,49 (0,42)	0,09 (0,24)	-0,43 (0,39)	11/10	0,49 (0,43)	0,44 (0,50)	-0,10 (0,38)	-0,32 [-0,53; -0,11]; 0,003
3	14/11	0,37 (0,43)	0,08 (0,23)	-0,37 (0,55)	18/15	0,33 (0,37)	0,15 (0,34)	-0,17 (0,45)	-0,08 [-0,28; 0,12]; 0,416
≥4	12/8	0,51 (0,37)	0,13 (0,35)	-0,34 (0,45)	14/13	0,38 (0,38)	0,08 (0,21)	-0,32 (0,40)	0,01 [-0,22; 0,23]; 0,944
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Behandlungsgruppe, Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma bzw. aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation (Baseline), Region, OCS-Behandlung (Baseline), Visite, Behandlung*Visite, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.</p> <p>Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; <i>LSM: Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse (Studienteilnehmer mit fehlenden Werten zum Behandlungsende wurden von der Analyse ausgeschlossen); OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [12]</p>									

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

Tabelle 4-158: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt EQ-5D VAS, Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline, Studie CALIMA

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W				zVT				LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	
Veränderung der EQ-5D VAS von der Baseline zum Behandlungsende									
OCS-Behandlung (Baseline)									
ja	24/18	60,08 (14,00)	72,11 (20,83)	12,72 (19,66)	28/24	54,79 (16,54)	61,21 (19,96)	5,63 (14,35)	4,82 [-4,41; 14,04]; 0,306
nein	17/18	55,76 (11,97)	71,44 (19,28)	16,47 (17,67)	15/12	51,80 (15,34)	59,92 (18,92)	11,58 (22,01)	10,69 [-0,91; 22,30]; 0,071
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Behandlung, EQ-5D VAS (Baseline), Region, OCS-Behandlung (Baseline), Visite, Behandlung*Visite, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.</p> <p>Benra: Benralizumab; EQ-5D: EuroQol-5D; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer insgesamt in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Daten zum Behandlungsende; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [13]</p>									

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

Tabelle 4-159: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Endpunkt AQLQ(S)+12, Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline, Studie CALIMA

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W				zVT				LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs-ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Gesamtscore									
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)									
nein	29/26	3,78 (0,78)	5,21 (1,41)	1,56 (1,12)	20/17	3,68 (0,76)	5,00 (1,01)	1,32 (0,84)	0,14 [-0,47; 0,75]; 0,648
ja	13/10	4,14 (1,05)	6,06 (1,04)	2,24 (0,97)	23/19	3,87 (1,25)	4,52 (1,44)	0,62 (1,25)	1,56 [0,82; 2,29]; <0,001
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Einschränkungen der Aktivität									
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)									
nein	29/26	3,85 (0,81)	5,15 (1,39)	1,37 (1,12)	20/17	3,58 (0,75)	4,92 (1,06)	1,37 (0,92)	-0,03 [-0,65; 0,59]; 0,928
ja	13/10	4,18 (1,03)	6,15 (1,05)	2,25 (1,00)	23/19	3,87 (1,39)	4,42 (1,50)	0,52 (1,32)	1,73 [0,98; 2,48]; <0,001

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

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W				zVT				LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs- ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs- ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Emotionale Verfassung									
OCS-Behandlung (Baseline)									
ja	24/18	4,06 (1,04)	5,83 (1,21)	1,87 (1,32)	28/24	3,90 (1,33)	5,08 (1,50)	1,04 (1,37)	0,54 [-0,12; 1,20]; 0,109
nein	18/18	3,63 (1,18)	5,32 (1,49)	2,03 (1,29)	15/12	3,99 (1,11)	4,90 (1,17)	0,75 (1,31)	1,33 [0,52; 2,15]; 0,002
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)									
nein	29/26	3,82 (0,90)	5,45 (1,45)	1,80 (1,26)	20/17	3,98 (1,07)	5,53 (1,07)	1,41 (0,93)	0,08 [-0,58; 0,73]; 0,817
ja	13/10	4,00 (1,52)	5,90 (1,12)	2,28 (1,35)	23/19	3,89 (1,40)	4,56 (1,50)	0,53 (1,52)	1,62 [0,83; 2,41]; <0,001
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Symptome									
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)									
nein	29/26	3,60 (0,86)	5,15 (1,48)	1,72 (1,23)	20/17	3,50 (0,89)	4,83 (1,20)	1,31 (0,93)	0,21 [-0,46; 0,88]; 0,531
ja	13/10	3,92 (1,16)	6,01 (1,07)	2,44 (1,09)	23/19	3,71 (1,25)	4,48 (1,48)	0,77 (1,28)	1,62 [0,82; 2,43]; <0,001

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

Subgruppe	Benra 30 mg Q8W				zVT				LSM-Differenz der Veränderungen zur Baseline [95%-KI]; p-Wert ^a
	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs- ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	N/n	Baseline MW (SD)	Behandlungs- ende MW (SD)	Veränderung zur Baseline MWD (SD)	
<p>a: Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Behandlung, AQLQ(S)+12 (Baseline), Region, OCS-Behandlung (Baseline), Visite, Behandlung*Visite, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe.</p> <p>AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); Benra: Benralizumab; KI: Konfidenzintervall; <i>LSM</i>: <i>Least Square Means</i>; mITT-Population: modifizierte <i>Intention-to-treat</i>-Population; MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Daten zum Behandlungsende; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [14]</p>									

Morbidität

Exazerbationen

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* ergab einen Beleg ($p=0,019$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline)* (Tabelle 4-143). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-151). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte sowohl bei Patienten mit positivem atopischem Status, als auch bei Studienpatienten ohne Atopie mindestens einen numerischen Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe. Für Studienpatienten ohne eine nachgewiesene Atopie war dieser statistisch signifikant ($p=0,003$). Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline)* ausgegangen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Exazerbationsrate definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* ergab einen Beleg ($p=0,007$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Region (EU)* (Tabelle 4-143). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-152). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte sowohl in der Subgruppe EU, als auch Nicht-EU eine niedrigere jährliche Exazerbationsrate, als eine Behandlung im zVT-Arm. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Region (EU)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Exazerbationsrate definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* ergab einen Beleg ($p=0,041$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-143). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-152). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte bei Studienpatienten mit Montelukast-Begleitmedikation im Vergleich zur zVT einen statistisch signifikanten ($p=0,005$) und bei Studienpatienten ohne Montelukast-Begleitmedikation einen numerischen Vorteil ($p=0,641$). Der Unterschied ist rein quantitativ. Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass aufgrund der gleichmäßigen Verteilung von Montelukast als Begleitmedikation in den beiden Behandlungsgruppen keine Verzerrung zugunsten von Benralizumab vorliegt. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Exazerbationsraten ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung* ergab einen Beleg ($p=0,003$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Region (EU)* (Tabelle 4-143). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-152). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte sowohl in der Subgruppe EU, als auch Nicht-EU eine niedrigere jährliche Exazerbationsrate, als eine Behandlung im zVT-Arm. Der Unterschied ist rein quantitativ. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Region (EU)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Exazerbationsraten ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung* ergab einen Beleg ($p=0,025$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-143). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-152). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT bei Studienpatienten mit Montelukast-Begleitmedikation einen statistisch signifikanten ($p=0,003$) und bei Studienpatienten ohne Montelukast-Begleitmedikation einen numerischen Vorteil ($p=0,500$). Der Unterschied ist rein quantitativ. Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass aufgrund der gleichmäßigen Verteilung von Montelukast als Begleitmedikation in den beiden Behandlungsgruppen keine Verzerrung zugunsten von Benralizumab vorliegt. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auszugehen.

Asthmakontrolle anhand ACQ-5

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des ACQ-5 zur Baseline* ergab einen Beleg ($p=0,013$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-145). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-153). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT sowohl bei Patienten, die als Begleitmedikation Montelukast erhielten, als auch in der Subgruppe der Patienten ohne diese Begleitmedikation eine höhere Verbesserung im ACQ-5-Score. Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass aufgrund der gleichmäßigen Verteilung von Montelukast als Begleitmedikation in den beiden Behandlungsgruppen keine Verzerrung zugunsten von Benralizumab vorliegt. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auszugehen.

Asthmakontrolle anhand ACQ-6

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des ACQ-6 zur Baseline* ergab einen Beleg ($p=0,015$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-146). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-154). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT bei Studienpatienten mit Montelukast-Begleitmedikation eine statistisch signifikante ($p<0,001$) und bei Studienpatienten ohne Montelukast-Begleitmedikation einen Hinweis auf eine höhere Verbesserung des ACQ-6-Scores ($p=0,198$). Der Unterschied ist rein quantitativ. Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass aufgrund der gleichmäßigen Verteilung von Montelukast als Begleitmedikation in den beiden Behandlungsgruppen keine Verzerrung zugunsten von Benralizumab vorliegt. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID)* ergab einen Beleg ($p=0,042$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten* (Tabelle 4-146). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-155). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte in der Subgruppe der Studienpatienten, die im vorherigen Jahr zwei Exazerbationen zu verzeichnen hatten, einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der zVT ($p=0,004$). In der Subgruppe der Patienten mit drei Exazerbationen in den vorherigen zwölf Monaten liegt ein Hinweis ($p=0,128$) auf einen Vorteil Benralizumabs gegenüber der zVT vor. Der numerisch umgekehrte Effekt in der Subgruppe mit vier oder mehr Exazerbationen in den vorherigen zwölf Monaten war statistisch nicht signifikant ($p=0,716$). Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch die Subgruppen zur *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (Baseline)* ist eine operationalisierungs-, endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Studie CALIMA*“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID)* ergab einen Beleg ($p=0,022$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Nasenpolypen (Baseline)* (Tabelle 4-146). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-155). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT sowohl bei Patienten mit als auch ohne Diagnose von Nasenpolypen (Baseline) eine höhere Verbesserung des ACQ-6-Scores. Die Verbesserung war in der Subgruppe der Patienten mit Nasenpolypen von der Baseline zum Behandlungsende statistisch signifikant ($p=0,002$). Dies erscheint plausibel, da eine Diagnose von Nasenpolypen oft das klinische Bild eines eosinophilen Asthmas begleitet. Dennoch wird aufgrund der gleichgerichteten Effekte nicht von einer fazitrelevanten Effektmodifikation durch *Nasenpolypen (Baseline)* ausgegangen.

Asthmasymptome

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil symptomfreier Tage im Behandlungszeitraum* ergab einen Beleg ($p=0,044$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (Tabelle 4-147). Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-156). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte bei Patienten mit 300 bis 449 pro μL Blut keinen Unterschied zu einer Behandlung mit der zVT ($p=0,989$). In der Subgruppe der Patienten mit ≥ 450 pro μL wurde ein statistisch signifikant höherer Anteil von symptomfreien Tagen im Behandlungszeitraum ($p<0,001$) bestimmt, als in der entsprechenden Subgruppe im zVT-Arm. Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* ist eine endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Studie CALIMA*“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline* ergab einen Beleg ($p < 0,001$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten* (Tabelle 4-147). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-157). Für die Subgruppe mit vier oder mehr Exazerbationen in den vorherigen zwölf Monaten konnte zwischen Benralizumab- und zVT-Arm kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. In den Subgruppen der Patienten mit zwei bzw. drei Exazerbationen im vorherigen Jahr war der Einsatz von Notfallmedikation verglichen von der Baseline zum Behandlungsende jeweils unter Behandlung mit Benralizumab stärker reduziert worden als im zVT-Arm. Dieser Vorteil von Benralizumab wurde innerhalb der beiden Subgruppe jeweils als statistisch signifikant ermittelt ($p < 0,001$ und $p = 0,016$). Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (Baseline)* ist eine operationalisierungs-, endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Studie CALIMA*“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline* ergab einen Beleg ($p = 0,014$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten* (Tabelle 4-147). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-157). Numerisch konnte im Benralizumab-Arm für die Subgruppe mit vier oder mehr Exazerbationen in den vorherigen zwölf Monaten eine höhere Anzahl von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma bestimmt werden, als im zVT-Arm. In den Subgruppen der Patienten mit zwei bzw. drei Exazerbationen im vorherigen Jahr war die Anzahl der Nächte mit Erwachen aufgrund von Asthma jeweils unter Behandlung mit Benralizumab niedriger, als im zVT-Arm. Im Gegensatz zur Gesamtpopulation zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil ($p = 0,040$) von Benralizumab innerhalb der Subgruppe der Patienten mit zwei Exazerbationen in den vorherigen zwölf Monaten. Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (Baseline)* ist eine operationalisierungs-, endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Studie CALIMA*“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline* ergab einen Beleg ($p=0,033$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten* (Tabelle 4-147). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-157). Im Gegensatz zur Gesamtpopulation zeigte sich innerhalb der Subgruppe der Patienten mit zwei Exazerbationen in den vorherigen zwölf Monaten im Vergleich zur zVT ein statistisch signifikanter Vorteil ($p=0,003$) von Benralizumab. Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (Baseline)* ist eine operationalisierungs-, endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Studie CALIMA*“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

EQ-5D VAS

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline* ergab einen Beleg ($p=0,048$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *OCS-Behandlung (Baseline)* (Tabelle 4-148). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-158). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT sowohl bei Patienten mit als auch ohne OCS-Behandlung einen höheren Wert auf der VAS. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *OCS-Behandlung (Baseline)* auszugehen.

Lebensqualität

AQLQ(S)+12

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline - Gesamtscore* ergab einen Beleg ($p=0,001$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-149). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-159). Ein Vorteil einer Behandlung mit Benralizumab gegenüber der zVT konnte sowohl für Patienten mit einer Montelukast-Begleitmedikation (statistisch signifikant, $p<0,001$), als auch für solche ohne diese Begleitmedikation (numerisch, $p=0,648$) abgeleitet werden. Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass aufgrund der gleichmäßigen Verteilung von Montelukast als Begleitmedikation in den beiden Behandlungsgruppen keine Verzerrung zugunsten von Benralizumab vorliegt. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline – Einschränkungen der Aktivität* ergab einen Beleg ($p < 0,001$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-149). Die Effekte in den Gruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-159). Ein Vorteil einer Behandlung mit Benralizumab gegenüber der zVT konnte für Patienten mit einer Montelukast-Begleitmedikation (statistisch signifikant, $p < 0,001$) abgeleitet werden. In der Subgruppe ohne diese Begleitmedikation gibt es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p = 0,648$). Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass aufgrund der gleichmäßigen Verteilung von Montelukast als Begleitmedikation in den beiden Behandlungsgruppen keine Verzerrung zugunsten von Benralizumab vorliegt. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline - Umwelteinflüsse* ergab einen Beleg ($p = 0,041$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-149). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-159). Ein Vorteil einer Behandlung mit Benralizumab gegenüber der zVT konnte sowohl für Patienten mit einer Montelukast-Begleitmedikation (statistisch signifikant, $p = 0,011$), als auch für solche ohne diese Begleitmedikation (numerisch, $p = 0,626$) abgeleitet werden. Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass aufgrund der gleichmäßigen Verteilung von Montelukast als Begleitmedikation in den beiden Behandlungsgruppen keine Verzerrung zugunsten von Benralizumab vorliegt. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline - Emotionale Verfassung* ergab einen Beleg ($p = 0,017$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *OCS-Behandlung (Baseline)* (Tabelle 4-149). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-159). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT sowohl bei Patienten mit als auch ohne OCS-Behandlung eine höhere Verbesserung des Scores des AQLQ(S)+12. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *OCS-Behandlung (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline - Emotionale Verfassung* ergab einen Beleg ($p = 0,002$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-149). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-159). Ein Vorteil einer Behandlung mit Benralizumab gegenüber der zVT konnte sowohl für Patienten mit einer Montelukast-Begleitmedikation (statistisch signifikant, $p < 0,001$), als auch für solche ohne diese Begleitmedikation (numerisch, $p = 0,817$) abgeleitet werden. Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass aufgrund der gleichmäßigen Verteilung von Montelukast als Begleitmedikation in den beiden Behandlungsgruppen keine Verzerrung zugunsten von Benralizumab vorliegt. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline - Symptome* ergab einen Beleg ($p=0,001$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-149). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-159). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT sowohl bei Patienten, die als Begleitmedikation Montelukast erhielten ($p=0,531$), als auch in der Subgruppe der Patienten ohne diese Begleitmedikation ($p<0,001$) eine höhere Verbesserung der *Symptom-Domäne des AQLQ(S)+12-Scores*. Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass aufgrund der gleichmäßigen Verteilung von Montelukast als Begleitmedikation in den beiden Behandlungsgruppen keine Verzerrung zugunsten von Benralizumab vorliegt. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auszugehen.

Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Studie CALIMA

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten der Nutzendimensionen *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit* zeigen in insgesamt 20 Fällen, verteilt über sieben Subgruppen, einen Beleg für eine Effektmodifikation (Tabelle 4-143 bis Tabelle 4-150).

Für die Endpunkte wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppen *Region (EU)*, *OCS-Behandlung (Baseline)*, *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (Baseline)*, *Nasendpolypen (Baseline)*, *Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline)*, *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* oder *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* ausgegangen.

Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation einer Subgruppe ist dabei in keinem Fall konsistent über die gesamte Bandbreite der verschiedenen Endpunkte hinweg beobachtet worden. Die Anzahl tatsächlicher Belege für eine Effektmodifikation innerhalb einer Subgruppe ist zudem in einigen Fällen geringer als die unter Unabhängigkeit erwartete Anzahl an Effektmodifikationen ($37 \text{ Endpunkte} \times 0,05 = 1,85$).

Übergeordnete Einordnung der Subgruppenanalysen

Mehr als die zufällig erwartete Anzahl an Belegen für eine Effektmodifikation ergaben sich für die Subgruppen *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (vier Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität* und fünf Endpunkte der Nutzendimension *Lebensqualität*), *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten* (vier Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität*), *OCS-Behandlung (Baseline)* (ein Endpunkt der Nutzendimension *Morbidität* und ein Endpunkt der Nutzendimension *Lebensqualität*) und *Region (EU)* (zwei Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität*).

Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)

Bei zwei Operationalisierungen der jährlichen Exazerbationsrate (*Jährliche Exazerbationsrate definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung und Jährliche Exazerbationsrate ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung*) wurden auf Basis der Ergebnisse der einzelnen Interaktionstests Modifikationen des Behandlungseffekts durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* nicht ausgeschlossen. Für weitere Operationalisierungen wurden keine Modifikationen beobachtet bzw. konnte im Rahmen der einzelnen Studie CALIMA aufgrund der geringen Fallzahlen jeweils nicht regelhaft auf Interaktionen geprüft werden. Bereits bei Betrachtung auf Ebene der Einzelendpunkte wurde aufgrund gleichgerichteter Effekte nicht von einer Modifikation ausgegangen. Diese Schlussfolgerung wird durch eine übergeordnete Betrachtung gestützt. Weitere Auswertungen zum Endpunkt *Exazerbationen*, nämlich die für eine Ableitung eines Zusatznutzens maßgeblich relevanten Ergebnisse zu *Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation* und *Zeit bis zur ersten Exazerbation* zeigten in keiner der angewendeten Operationalisierungen einen Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auf. Demnach lassen sich die beobachteten Modifikationen bzgl. der Behandlung mit Montelukast nicht sinnvoll interpretieren. Schlussfolgernd wird in Bezug auf *Exazerbationen* von keiner Effektmodifikation durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* ausgegangen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Vorteile von Benralizumab gegenüber der zVT in Bezug auf *Exazerbationen* – und damit der daraus abgeleitete Zusatznutzen – für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

Eine mögliche Modifikation eines Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* wurde auf Basis der Ergebnisse der einzelnen Interaktionstests für die Endpunkte *Veränderung des ACQ-5 zur Baseline* und *Veränderung des ACQ-6 zur Baseline* beschrieben. Eine relevante Modifikation erscheint unwahrscheinlich. Dies wird durch weitere Auswertungen (*Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID)*, *Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$)*, *Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)*) gestützt. Diese weiteren Auswertungen des letztlich zur Ableitung des Zusatznutzens maßgeblich relevanten Endpunktes ACQ-5, sowie auch alle entsprechenden Analysen zum Endpunkt ACQ-6 – welcher zur Unterstützung der Aussagen des ACQ-5 herangezogen wird –, zeigten für *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* keine Interaktionen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Vorteile von Benralizumab gegenüber der zVT in Bezug zur Asthmakontrolle, erhoben durch ACQ-5 und ACQ-6, – und damit der daraus abgeleitete Zusatznutzen – für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

Bei den Subgruppenanalysen zu *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* bzgl. der Ergebnisse des Endpunktes des *AQLQ(S)+12* ergaben sich auf Basis der Ergebnisse der einzelnen Interaktionstests für die Auswertungen bzgl. der Veränderungen zur Baseline zwar Belege für Interaktionen, jedoch waren die Ergebnisse in den Subgruppen gleichgerichtet und zeigten, mit Ausnahme der Domäne *Einschränkungen der Aktivität*, mindestens numerisch einen Vorteil von Benralizumab im Vergleich zur zVT. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass aufgrund der gleichmäßigen Verteilung von Montelukast als Begleitmedikation in den beiden Behandlungsgruppen keine Verzerrung zugunsten von Benralizumab vorliegt. Ein durchgängig statistisch signifikanter Vorteil für Benralizumab gegenüber der zVT lag für Patienten vor, die als Begleitmedikation Montelukast erhalten hatten. Im Rahmen der *Responder-Analyse Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)* wurde jedoch kein Beleg für eine Interaktion durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* gezeigt. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Vorteile von Benralizumab gegenüber der zVT in Bezug zur Lebensqualität, erhoben durch *AQLQ(S)+12*, – und damit der daraus abgeleitete Zusatznutzen – für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten

Eine mögliche Modifikation eines Behandlungseffektes durch die *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten* wurde auf Basis der Ergebnisse der einzelnen Interaktionstests für den Endpunkt *Anteil Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID)* beschrieben. Bei übergeordneter Betrachtung erscheint eine relevante Modifikation hier unwahrscheinlich. Auswertungen zum letztlich zur Ableitung des Zusatznutzens maßgeblich relevanten Endpunktes *ACQ-5*, sowie auch alle weiteren Auswertungen zum Endpunkt *ACQ-6* – welcher zur Unterstützung der Aussagen des *ACQ-5* herangezogen wird, zeigen für *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten* keine Interaktionen auf. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Vorteile von Benralizumab gegenüber der zVT in Bezug zur Asthmakontrolle erhoben durch *ACQ-6* – und so die hiermit gestützte Aussage zum Zusatznutzen (abgeleitet anhand *ACQ-5*) – für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

Die Asthmasymptome anhand Patiententagebuch zeigen auf Basis der Ergebnisse der einzelnen Interaktionstests ebenfalls nur vereinzelte und nicht sinnvoll zu interpretierende Interaktionen bzgl. *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten*. Der für diesen Endpunkt in der Studie CALIMA gezeigte Zusatznutzen gilt deshalb ebenfalls für die gesamte Population als nachgewiesen.

Region (EU)

Es zeigen sich keine einheitlichen, sinnvoll zu interpretierenden Interaktionen. Die Ergebnisse der betreffenden Endpunkte können daher uneingeschränkt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

OCS-Behandlung (Baseline)

Es zeigen sich keine einheitlichen, sinnvoll zu interpretierenden Interaktionen. Die Ergebnisse der betreffenden Endpunkte können daher uneingeschränkt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

4.3.1.3.2.4 Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)**Ergebnisse der Interaktionstests****Morbidität***Exazerbationen*

Tabelle 4-160: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) (1/2)

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen						
	Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation		Jährliche Exazerbationsrate				
	definiert durch OCS-Stoß- behandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch OCS-Stoß- behandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoß- behandlung
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,432	0,376	0,976	0,178	0,134	n.b.	0,497
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,887	n.b.	0,923	n.b.	n.b.	n.b.	0,768
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest- of-World</i>)	0,560	n.a. ^a	0,024	n.b.	n.b.	n.b.	0,006
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,738	0,876	0,050	0,809	0,237	n.b.	0,036

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

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen						
	Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation		Jährliche Exazerbationsrate				
	definiert durch OCS-Stoß- behandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch OCS-Stoß- behandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoß- behandlung
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,097	0,194	0,140	0,324	0,546	n.b.	0,209
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,530	0,792	0,513	0,878	0,958	n.b.	0,431
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,435	0,523	0,179	0,383	0,412	n.b.	0,474
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a						
Nasendpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,130	0,612	0,623	0,138	0,110	n.b.	0,893
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	0,680	n.b.	0,248	n.b.	n.b.	n.b.	0,262

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

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen						
	Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation		Jährliche Exazerbationsrate				
	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test(Baseline) (ja, nein)	0,315	0,812	0,774	0,439	0,267	n.b.	0,946
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	0,287	n.b.	0,648	n.b.	n.b.	n.b.	0,866
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,103	0,228	0,676	0,379	0,716	n.b.	0,900
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,191	0,285	<0,001	n.b.	0,355	n.b.	<0,001
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,026	0,809	0,134	0,330	0,226	n.b.	0,176

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

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen						
	Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation		Jährliche Exazerbationsrate				
	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
<p>Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; μL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [10]</p>							

Tabelle 4-161: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Exazerbationen, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA) (2/2)

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen				
	Zeit bis zur ersten Exazerbation				
	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,295	0,349	0,753	n.a. ^a	0,140
Altersgruppe (18-<65 J., ≥ 65 J.)	0,606	n.b.	n.b.	n.a. ^a	0,330

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

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen				
	Zeit bis zur ersten Exazerbation				
	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	0,251	n.a. ^a	n.a. ^a	n.a. ^a	0,188
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,183	0,770	n.a. ^a	n.a. ^a	0,154
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,152	0,192	0,290	n.a. ^a	0,354
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,669	0,703	0,728	n.a. ^a	0,683
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,248	0,617	n.a. ^a	n.a. ^a	0,314
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a				

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

Endpunkt Subgruppe	Exazerbationen				
	Zeit bis zur ersten Exazerbation				
	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
Nasendpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,133	0,709	0,135	n.a. ^a	0,270
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	0,664	n.b.	n.b.	n.a. ^a	0,364
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,561	0,899	0,730	n.a. ^a	0,671
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	0,461	n.b.	n.b.	n.a. ^a	0,566
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,228	0,190	0,230	n.a. ^a	0,425
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,208	0,274	0,984	n.a. ^a	0,039

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

Endpunkt	Exazerbationen				
	Zeit bis zur ersten Exazerbation				
Subgruppe	definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Hospitalisierung	ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme	ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,011	0,890	0,360	n.a. ^a	0,023
<p>Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; µL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [10]</p>					

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

Asthmakontrolle anhand ACQ-5

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-5, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Endpunkt Subgruppe	Asthmakontrolle anhand ACQ-5			
	Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 ≤0,75)
		Verbesserung des ACQ-5 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤0,75)	
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,680	0,166	0,342	0,906
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,360	0,342	0,443	0,570
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest- of-World</i>)	n.b.	0,939	n.b.	n.b.
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,863	0,761	0,219	0,528
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,863	0,806	0,628	0,456
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,344	0,198	n.b.	n.b.
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,235	0,231	0,676	0,792

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

Endpunkt Subgruppe	Asthmakontrolle anhand ACQ-5			
	Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 ≤0,75)
		Verbesserung des ACQ-5 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤0,75)	
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a			
Nasendpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,585	0,809	0,987	0,904
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	0,112	0,085	0,921	0,918
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,518	0,135	0,528	0,547
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	0,654	0,082	0,022	0,037
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,753	0,893	0,831	0,973

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

Endpunkt Subgruppe	Asthmakontrolle anhand ACQ-5			Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 ≤0,75)
	Veränderung des ACQ-5 zur Baseline	Anteil Patienten mit		
		Verbesserung des ACQ-5 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤0,75)	
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,087	0,808	0,231	0,135
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,081	0,043	0,101	0,233

Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind **hervorgehoben**.

a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).

ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; BMI: *Body-Mass-Index*; IgE: Immunglobulin E; IU: *International Unit*; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; µL: Mikroliter

Quelle: [11]

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

Asthmakontrolle anhand ACQ-6

Tabelle 4-163: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmakontrolle anhand ACQ-6, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Endpunkt Subgruppe	Asthmakontrolle anhand ACQ-6			
	Veränderung des ACQ-6 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 ≤0,75)
		Verbesserung des ACQ-6 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 ≤0,75)	
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,861	0,034	0,630	0,842
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,260	0,398	0,174	0,229
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	0,810	0,962	n.b.	n.b.
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,890	0,950	0,054	0,177
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,834	0,923	0,768	0,626
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	n.b.	0,157	n.b.	n.b.
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,447	0,323	0,601	0,656

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

Endpunkt Subgruppe	Asthmakontrolle anhand ACQ-6			
	Veränderung des ACQ-6 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 ≤0,75)
		Verbesserung des ACQ-6 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 ≤0,75)	
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a			
Nasenpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,866	0,492	0,608	0,446
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	0,116	0,257	0,785	0,546
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,589	0,234	0,832	0,738
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	0,534	0,128	0,015	0,018
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,667	0,781	0,665	0,789

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

Endpunkt	Asthmakontrolle anhand ACQ-6			
	Veränderung des ACQ-6 zur Baseline	Anteil Patienten mit		Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 ≤0,75)
Subgruppe		Verbesserung des ACQ-6 um ≥0,5 (MCID)	gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 ≤0,75)	
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,090	0,852	0,441	0,319
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,116	0,017	0,055	0,175

Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) sind **hervorgehoben**.

a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).

ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; BMI: *Body-Mass-Index*; IgE: Immunglobulin E; IU: *International Unit*; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; µL: Mikroliter

Quelle: [11]

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

Asthmasymptome anhand Patiententagebuch

Tabelle 4-164: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Asthmasymptome anhand Patiententagebuch, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Endpunkt Subgruppe	Asthmasymptome anhand Patiententagebuch						
	Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	Veränderung					
		des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline	des Gesamtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Tagesscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,677	0,906	0,620	0,798	0,469	0,258	0,831
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,567	0,043	0,290	0,260	0,412	0,136	0,412
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	0,038	0,442	0,484	0,461	0,525	n.b.	0,949
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,076	0,621	0,585	0,506	0,660	0,281	0,289
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,946	0,397	0,805	0,762	0,810	0,621	0,099

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

Endpunkt	Asthmasymptome anhand Patiententagebuch						
	Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	Veränderung					
		des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline	des Gesamtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Tagesscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline
Subgruppe							
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,886	0,649	0,512	0,473	0,723	0,860	1,000
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	0,636	0,578	0,699	0,800	0,738	0,833	0,902
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,803	0,072	0,278	0,318	0,217	0,421	0,119
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,761	0,579	0,765	0,513	0,978	0,458	0,458
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline) (≥ 300 -449, ≥ 450)	0,213	0,294	0,280	0,285	0,290	0,159	0,186

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

Endpunkt	Asthmasymptome anhand Patiententagebuch						
	Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum	Veränderung					
Subgruppe		des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline	des Gesamtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Tagesscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline	des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline
<p>Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; μL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [12]</p>							

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

EQ-5D-VAS

Tabelle 4-165: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt EQ-5D VAS, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Endpunkt	EQ-5D VAS
Subgruppe	Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,816
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	n.b.
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	0,247
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,554
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,527
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,023
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,796
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a
Nasenpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,981
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	n.b.

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

Endpunkt	EQ-5D VAS
Subgruppe	Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,558
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	0,383
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,684
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,453
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline) (≥ 300 -449, ≥ 450)	0,381
<p>Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; EQ-5D: EuroQol-5D; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; μL: Mikroliter; VAS: visuelle Analogskala</p> <p>Quelle: [13]</p>	

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

Lebensqualität**AQLQ(S)+12**

Tabelle 4-166: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt AQLQ(S)+12, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Endpunkt	AQLQ(S)+12					
	Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline					Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)
Subgruppe	Gesamtscore	Einschränkungen der Aktivität	Umwelteinflüsse	Emotionale Verfassung	Symptome	
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,865	0,737	0,971	0,941	0,780	0,258
Altersgruppe (18-<65 J., ≥ 65 J.)	0,179	0,445	0,794	0,145	0,110	0,409
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest-of-World</i>)	0,553	0,587	0,793	0,192	0,488	0,753
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,787	0,678	0,654	0,374	0,934	0,952
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,914	0,903	0,616	0,183	0,653	0,556
BMI (≤ 35 kg/m ² , > 35 kg/m ²)	0,353	0,416	0,505	0,471	0,360	0,085
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥ 4)	0,214	0,123	0,394	0,113	0,198	0,782

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

Endpunkt	AQLQ(S)+12					Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)
	Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline					
Subgruppe	Gesamtscore	Einschränkungen der Aktivität	Umwelteinflüsse	Emotionale Verfassung	Symptome	
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a					
Nasenspolypen (Baseline) (ja, nein)	0,663	0,521	0,628	0,743	0,947	0,910
IgE-Level (Baseline) (≤ 30 IU/L, >30- ≤ 700 IU/L, >700 IU/L)	0,227	0,245	0,262	0,513	0,210	0,075
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,257	0,467	0,618	0,140	0,166	0,190
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	0,793	0,727	0,804	0,632	0,462	0,121
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,257	0,565	0,142	0,055	0,412	0,920

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

Endpunkt	AQLQ(S)+12					Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)
	Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline					
Subgruppe	Gesamtscore	Einschränkungen der Aktivität	Umwelteinflüsse	Emotionale Verfassung	Symptome	
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,020	0,003	0,308	0,045	0,054	0,399
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline) (≥ 300 -449, ≥ 450)	0,060	0,252	0,061	0,129	0,027	0,379

Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) sind **hervorgehoben**.

a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).

AQLQ(S)+12: Standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); BMI: *Body-Mass-Index*; IgE: Immunglobulin E; IU: *International Unit*; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; n.a.: nicht anwendbar; OCS: orales Kortikosteroid; μL : Mikroliter

Quelle: [14]

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

Verträglichkeit

Tabelle 4-167: Ergebnisse der Interaktionstests zum Endpunkt Verträglichkeit, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Endpunkt Subgruppe	Verträglichkeit			
	UE	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten
Geschlecht (männlich, weiblich)	0,912	0,682	n.a. ^a	n.a. ^a
Altersgruppe (18-<65 J., ≥65 J.)	0,376	0,486	n.a. ^a	n.a. ^a
Region (Asien, Osteuropa, Europa ohne Osteuropa, Nordamerika, <i>Rest- of-World</i>)	n.b.	0,607	n.a. ^a	n.a. ^a
Region (EU) (EU, Nicht-EU)	0,312	0,772	n.a. ^a	n.a. ^a
OCS-Behandlung (Baseline) (ja, nein)	0,925	0,674	n.a. ^a	n.a. ^a
BMI (≤35 kg/m ² , >35 kg/m ²)	0,379	0,685	n.a. ^a	n.a. ^a
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (2, 3, ≥4)	0,905	0,098	n.a. ^a	n.a. ^a

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

Endpunkt Subgruppe	Verträglichkeit			
	UE	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten
Abstammung (weiß, nicht weiß oder afroamerikanisch, asiatisch, andere)	n.a. ^a			
Nasenpolypen (Baseline) (ja, nein)	0,112	0,224	n.a. ^a	n.a. ^a
IgE-Level (Baseline) (≤30 IU/L, >30-≤700 IU/L, >700 IU/L)	n.b.	0,201	n.a. ^a	n.a. ^a
Atopischer Status festgestellt durch phädiatopischen Test (Baseline) (ja, nein)	0,066	0,679	n.a. ^a	n.a. ^a
Vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja, nein)	n.b.	0,510	n.a. ^a	n.a. ^a
Begleitmedikation mit Tiotropium (Baseline) (ja, nein)	0,241	0,774	n.a. ^a	n.a. ^a
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline) (ja, nein)	0,345	0,763	n.a. ^a	n.a. ^a

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

Endpunkt Subgruppe	Verträglichkeit			
	UE	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führten	UE, die zum Tod führten
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline) (≥300-449, ≥450)	0,456	0,265	n.a. ^a	n.a. ^a
<p>Belege für eine Interaktion (p<0,05) sind hervorgehoben.</p> <p>a: Kriterien für die regelhafte Durchführung einer Subgruppenanalyse nicht erfüllt (gemäß [54], vgl. Abschnitt 4.2).</p> <p>BMI: <i>Body-Mass-Index</i>; IgE: Immunglobulin E; IU: <i>International Unit</i>; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; µL: Mikroliter</p> <p>Quelle: [16]</p>				

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion – Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Tabelle 4-168: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion (p<0,05), Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Responder-Analysen: ≥1 Exazerbationen						
Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung zum Behandlungsende						
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline)						
300-449	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Odds Ratio (95% CI)	p-value	
	CALIMA	5/14	9/15	0.39 (0.07, 2.09)	0.274	
	SIROCCO	8/19	14/24	0.67 (0.16, 2.83)	0.585	
	POOLED	13/33	23/39	0.54 (0.20, 1.50)	0.241	
>=450	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Odds Ratio (95% CI)	p-value	
	CALIMA	11/30	24/28	0.11 (0.03, 0.42)	0.001	
	SIROCCO	11/41	21/31	0.15 (0.05, 0.46)	<0.001	
	POOLED	22/71	45/59	0.12 (0.05, 0.28)	<0.001	
300-449	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Risk Ratio (95% CI)	p-value	
	CALIMA	5/14	9/15	0.60 (0.26, 1.35)	0.212	
	SIROCCO	8/19	14/24	0.72 (0.39, 1.35)	0.308	
	POOLED	13/33	23/39	0.67 (0.41, 1.10)	0.112	
>=450	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Risk Ratio (95% CI)	p-value	
	CALIMA	11/30	24/28	0.43 (0.26, 0.70)	<0.001	
	SIROCCO	11/41	21/31	0.40 (0.23, 0.69)	0.001	
	POOLED	22/71	45/59	0.41 (0.28, 0.59)	<0.001	

Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst.

Die Berechnung des *Odds Ratio* inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, OCS-Behandlung (Baseline), Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (jeweils wie für den Einzelendpunkt definiert), Subgruppe, Behandlung*Subgruppe. Die Berechnung des relativen Risikos inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.

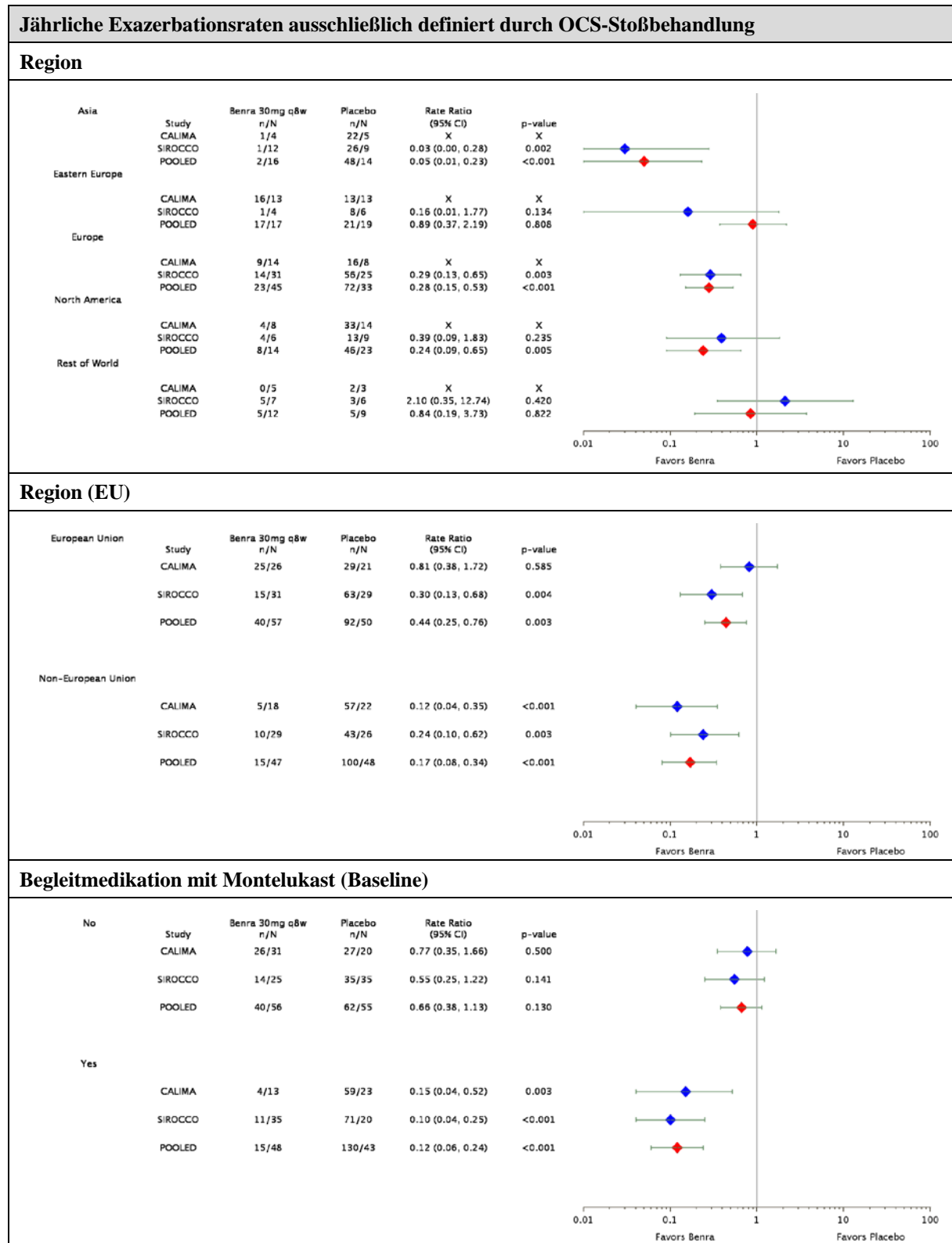
Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer in der Population mit Exazerbationen; OCS: orales Kortikosteroid; OR: *Odds Ratio*; Q8W: einmal alle 8 Wochen; µL: Mikroliter

Quelle: [10, 17]

Tabelle 4-169: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion (p<0,05), Jährliche Exazerbationsraten, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Jährliche Exazerbationsraten						
Jährliche Exazerbationsraten definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung						
Region						
Asia	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Rate Ratio (95% CI)	p-value	
	CALIMA	1/4	22/5	X	X	
	SIROCCO	2/12	27/9	0.06 (0.01, 0.33)	0.001	
POOLED	3/16	49/14	0.07 (0.02, 0.27)	<0.001		
Eastern Europe	CALIMA	17/13	13/13	X	X	
	SIROCCO	1/4	9/6	0.14 (0.01, 1.55)	0.109	
	POOLED	18/17	22/19	0.93 (0.39, 2.26)	0.880	
Europe	CALIMA	12/14	20/8	X	X	
	SIROCCO	19/31	64/25	0.34 (0.16, 0.71)	0.004	
	POOLED	31/45	84/33	0.32 (0.17, 0.58)	<0.001	
North America	CALIMA	7/8	39/14	X	X	
	SIROCCO	4/6	14/9	0.36 (0.08, 1.63)	0.187	
	POOLED	11/14	53/23	0.30 (0.12, 0.74)	0.009	
Rest of World	CALIMA	0/5	2/3	X	X	
	SIROCCO	5/7	8/6	0.92 (0.19, 4.36)	0.919	
	POOLED	5/12	10/9	0.47 (0.12, 1.84)	0.278	
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)						
No	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Rate Ratio (95% CI)	p-value	
	CALIMA	31/31	29/20	0.83 (0.39, 1.78)	0.641	
	SIROCCO	15/25	43/35	0.49 (0.23, 1.03)	0.061	
POOLED	46/56	72/55	0.66 (0.39, 1.11)	0.114		
Yes	CALIMA	6/13	67/23	0.20 (0.07, 0.62)	0.005	
	SIROCCO	16/35	79/20	0.14 (0.06, 0.29)	<0.001	
	POOLED	22/48	146/43	0.16 (0.09, 0.30)	<0.001	



Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst. Die Berechnungen der jährlichen Exazerbationsrate und des *Rate Ratio* inkl. KI und p-Wert beruhen auf einem negativ-binomialen Modell einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region (jedoch nicht bei Subgruppenanalyse zu Region), OCS-Behandlung (Baseline), Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (jeweils wie für den Einzelendpunkt definiert), Subgruppe, Behandlung*Subgruppe.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl der Ereignisse insgesamt; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [10, 17]

Tabelle 4-170: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion (p<0,05), Zeit bis zur ersten Exazerbation, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Zeit bis zur ersten Exazerbation						
Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung						
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline)						
300-449	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Hazard Ratio (95% CI)	p-value	
	CALIMA	5/14	9/15	0.62 (0.20, 1.91)	0.403	
	SIROCCO	8/19	14/24	0.89 (0.34, 2.37)	0.822	
	POOLED	13/33	23/39	0.71 (0.35, 1.46)	0.355	
>= 450	CALIMA	11/30	24/28	0.32 (0.15, 0.70)	0.004	
	SIROCCO	11/41	21/31	0.21 (0.10, 0.45)	<0.001	
	POOLED	22/71	45/59	0.22 (0.13, 0.38)	<0.001	

Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung						
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)						
No	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Hazard Ratio (95% CI)	p-value	
	CALIMA	12/31	13/20	0.61 (0.25, 1.45)	0.260	
	SIROCCO	7/25	18/35	0.41 (0.17, 1.00)	0.050	
	POOLED	19/56	31/55	0.47 (0.26, 0.85)	0.012	
Yes	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Hazard Ratio (95% CI)	p-value	
	CALIMA	3/13	19/23	0.19 (0.05, 0.66)	0.009	
	SIROCCO	8/35	15/20	0.19 (0.08, 0.46)	<0.001	
	POOLED	11/48	34/43	0.17 (0.09, 0.35)	<0.001	
Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung						
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline)						
300-449	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Hazard Ratio (95% CI)	p-value	
	CALIMA	4/14	9/15	0.48 (0.14, 1.62)	0.236	
	SIROCCO	7/19	13/24	0.84 (0.30, 2.38)	0.747	
	POOLED	11/33	22/39	0.61 (0.29, 1.30)	0.202	
>= 450	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Hazard Ratio (95% CI)	p-value	
	CALIMA	11/30	23/28	0.31 (0.14, 0.68)	0.004	
	SIROCCO	8/41	20/31	0.17 (0.07, 0.39)	<0.001	
	POOLED	19/71	43/59	0.20 (0.11, 0.35)	<0.001	

Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst. Die Berechnung des *Hazard Ratio* beruht auf einem *Cox-Proportional-Hazard-Modell* einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, OCS-Behandlung (Baseline), Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, Subgruppe, Behandlung*Subgruppe. Ein $HR < 1$ zeigt einen Vorteil für Benralizumab an.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; µL: Mikroliter

Quelle: [10, 17]

Tabelle 4-171: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Responder-Analysen: Verbesserung des ACQ-5						
Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID) zum Behandlungsende						
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)						
300-449	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Odds Ratio (95% CI)	p-value	
	CALIMA	8/14	8/15	1.32 (0.24, 7.14)	0.748	
	SIROCCO	7/19	11/24	0.72 (0.17, 3.09)	0.664	
	POOLED	15/33	19/39	0.97 (0.35, 2.64)	0.945	
>=450	CALIMA	23/30	13/28	5.10 (1.33, 19.65)	0.016	
	SIROCCO	32/41	16/31	3.90 (1.28, 11.83)	0.016	
	POOLED	55/71	29/59	3.58 (1.63, 7.83)	0.001	
Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID) zum Behandlungsende						
Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)						
300-449	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Risk Ratio (95% CI)	p-value	
	CALIMA	8/14	8/15	1.07 (0.56, 2.06)	0.837	
	SIROCCO	7/19	11/24	0.80 (0.39, 1.67)	0.559	
	POOLED	15/33	19/39	0.93 (0.57, 1.53)	0.783	
>=450	CALIMA	23/30	13/28	1.65 (1.06, 2.57)	0.027	
	SIROCCO	32/41	16/31	1.51 (1.04, 2.21)	0.032	
	POOLED	55/71	29/59	1.58 (1.18, 2.10)	0.002	

Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 ≤0,75) zum Behandlungsende					
Vorherige Behandlung mit Omalizumab					
No	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Odds Ratio (95% CI)	p-value
	CALIMA	14/41	4/37	X	X
	SIROCCO	11/47	6/41	2.08 (0.57, 7.55)	0.267
	POOLED	25/88	10/78	3.22 (1.30, 8.00)	0.012
Yes	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Odds Ratio (95% CI)	p-value
	CALIMA	0/2	2/6	X	X
	SIROCCO	3/12	5/13	0.31 (0.04, 2.14)	0.232
	POOLED	3/14	7/19	0.35 (0.06, 1.98)	0.234

No	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Risk Ratio (95% CI)	p-value
	CALIMA	14/41	4/37	X	X
	SIROCCO	11/47	6/41	1.60 (0.65, 3.94)	0.308
	POOLED	25/88	10/78	2.22 (1.14, 4.32)	0.019
Yes	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Risk Ratio (95% CI)	p-value
	CALIMA	0/2	2/6	X	X
	SIROCCO	3/12	5/13	0.65 (0.20, 2.15)	0.481
	POOLED	3/14	7/19	0.58 (0.18, 1.86)	0.361

Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst.

Die Berechnung des *Odds Ratio* inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, ACQ-5 (Baseline), sowie OCS-Behandlung (Baseline), Subgruppe, Behandlung*Subgruppe. Die Berechnung des relativen Risikos inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; Q8W: einmal alle 8 Wochen; µL: Mikroliter

Quelle: [11, 17]

Tabelle 4-172: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle ($ACQ-5 \leq 0,75$), Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle ($ACQ-5 \leq 0,75$)					
Vorherige Behandlung mit Omalizumab					
No	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
	CALIMA	14/41	4/37	X	X
	SIROCCO	11/47	6/41	2.33 (0.76, 7.11)	0.138
	POOLED	25/88	10/78	3.53 (1.61, 7.75)	0.002
Yes					
	CALIMA	0/2	2/6	X	X
	SIROCCO	3/12	5/13	0.49 (0.10, 2.46)	0.384
	POOLED	3/14	7/19	0.59 (0.14, 2.56)	0.483

Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst. Ein $HR > 1$ zeigt einen Vorteil für Benralizumab an.

Die Berechnung des *Hazard Ratio* beruht auf einem *Cox-Proportional-Hazard*-Modell einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, $ACQ-5$ (Baseline) sowie OCS-Behandlung (Baseline), Subgruppe, Behandlung*Subgruppe.

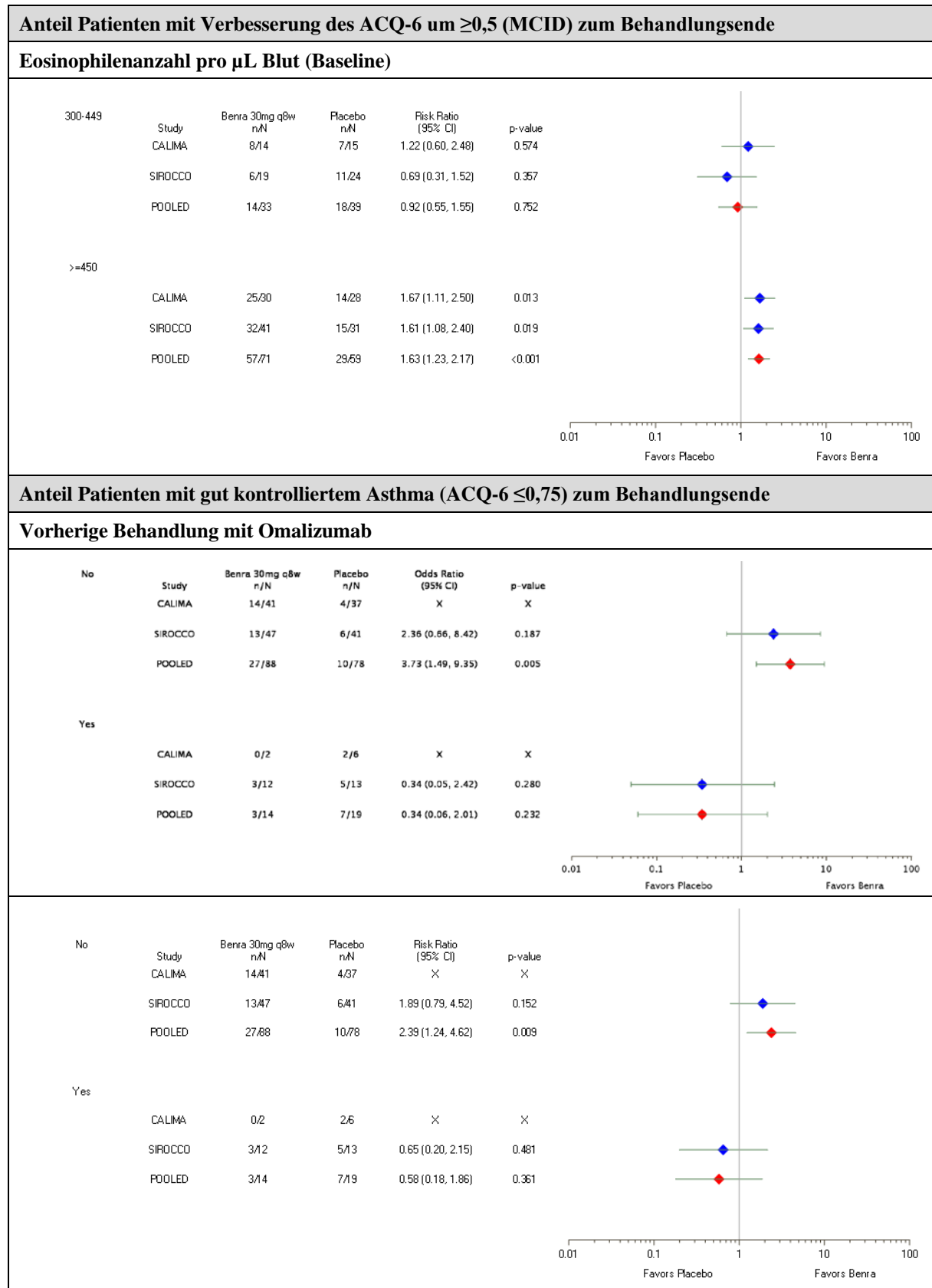
Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit fünf Einzelangaben; Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [11, 17]

Tabelle 4-173: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion (p<0,05), Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um ≥0,5 (MCID), Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Responder-Analysen: Verbesserung des ACQ-6					
Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um ≥0,5 (MCID) zum Behandlungsende					
Geschlecht					
Female	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Odds Ratio (95% CI)	p-value
	CALIMA	14/21	15/28	2.21 (0.58, 8.40)	0.244
	SIROCCO	24/39	17/32	1.50 (0.52, 4.34)	0.457
	POOLED	38/60	32/60	1.46 (0.67, 3.22)	0.342
Male	CALIMA	19/23	6/15	9.37 (1.64, 53.48)	0.012
	SIROCCO	14/21	9/23	3.92 (1.01, 15.26)	0.049
	POOLED	33/44	15/38	5.81 (2.10, 16.02)	<0.001
Female	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Risk Ratio (95% CI)	p-value
	CALIMA	14/21	15/28	1.24 (0.79, 1.97)	0.350
	SIROCCO	24/39	17/32	1.16 (0.77, 1.74)	0.481
POOLED	38/60	32/60	1.19 (0.88, 1.61)	0.270	
Male	CALIMA	19/23	6/15	2.07 (1.08, 3.95)	0.028
	SIROCCO	14/21	9/23	1.70 (0.94, 3.08)	0.078
	POOLED	33/44	15/38	1.90 (1.24, 2.92)	0.003
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline)					
300-449	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	Odds Ratio (95% CI)	p-value
	CALIMA	8/14	7/15	1.61 (0.30, 8.56)	0.578
	SIROCCO	6/19	11/24	0.59 (0.14, 2.54)	0.483
POOLED	14/33	18/39	0.92 (0.34, 2.53)	0.876	
>= 450	CALIMA	25/30	14/28	6.99 (1.67, 29.22)	0.008
	SIROCCO	32/41	15/31	4.46 (1.49, 13.39)	0.008
	POOLED	57/71	29/59	4.38 (1.96, 9.76)	<0.001



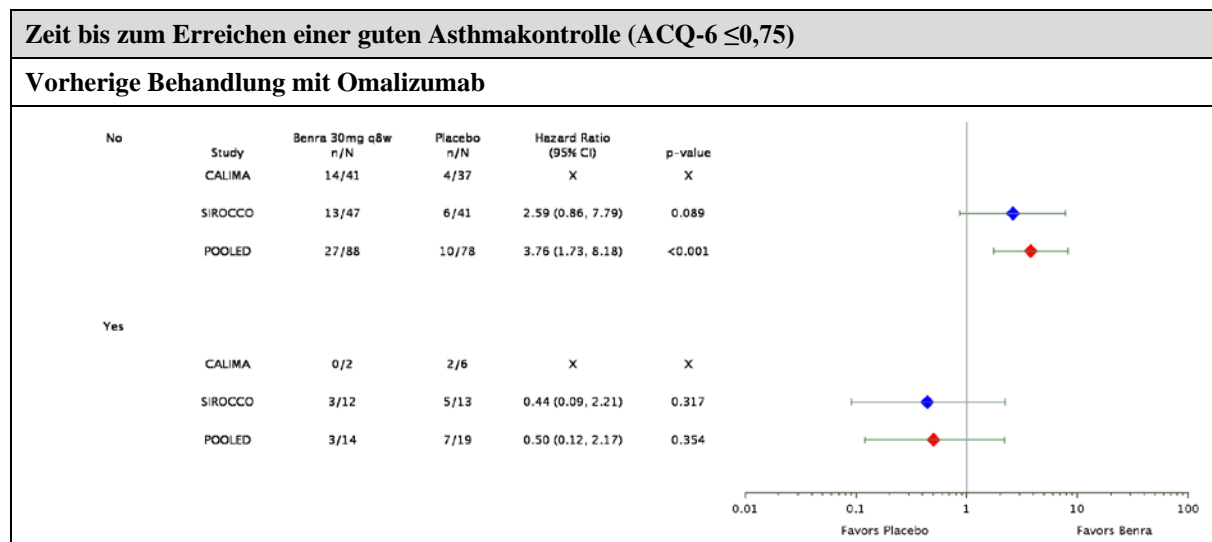
Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst.

Die Berechnung des *Odds Ratio* beruht auf einer binär logistischen Regressionsanalyse einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, ACQ-6 Score (Baseline) sowie OCS-Behandlung (Baseline), Subgruppe, Behandlung*Subgruppe. Die Berechnung des relativen Risikos inkl. KI und p-Wert beruhen auf einer binär logistischen Regressionsanalyse.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; Q8W: einmal alle 8 Wochen; µL: Mikroliter
Quelle: [11, 17]

Tabelle 4-174: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion (p<0,05), Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 ≤0,75), Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)



Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst. Ein HR>1 zeigt einen Vorteil für Benralizumab an.

Die Berechnung des *Hazard Ratio* beruht auf einem *Cox-Proportional-Hazard*-Modell einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, Baseline ACQ-6 sowie OCS-Behandlung (Baseline), Subgruppe, Behandlung*Subgruppe.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Erreichen der Zielgröße; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [11, 17]

Tabelle 4-175: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion (p<0,05), Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum					
Region					
Region	Study	Benra 30mg q8w n/N	Placebo n/N	LSM Difference (95% CI)	p-value
Asia	CALIMA	4/4	5/5	X	X
	SIROCCO	7/12	5/9	0.05 (-0.23, 0.34)	0.717
	POOLED	11/16	10/14	0.10 (-0.14, 0.34)	0.412
Eastern Europe	CALIMA	4/13	2/13	X	X
	SIROCCO	1/4	4/6	-0.23 (-0.65, 0.18)	0.271
	POOLED	5/17	6/19	-0.06 (-0.27, 0.15)	0.565
Europe	CALIMA	7/14	4/8	X	X
	SIROCCO	14/31	16/25	-0.02 (-0.20, 0.16)	0.786
	POOLED	21/45	20/33	0.03 (-0.11, 0.18)	0.652
North America	CALIMA	6/8	6/14	X	X
	SIROCCO	5/6	6/9	0.35 (0.01, 0.69)	0.046
	POOLED	11/14	12/23	0.26 (0.05, 0.48)	0.017
Rest of World	CALIMA	5/5	1/3	X	X
	SIROCCO	6/7	0/6	0.25 (-0.11, 0.61)	0.173
	POOLED	11/12	1/9	0.42 (0.14, 0.70)	0.004

Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst.

Die Berechnung der LSM-Differenz beruht auf einem OLS-Modell einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, OCS-Behandlung (Baseline), Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, Subgruppe, Behandlung*Subgruppe.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LSM: *Least Square Means*; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit symptomfreien Tagen; OCS: orales Kortikosteroid; OLS: *Ordinary-Least-Squares*; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [12, 17]

Tabelle 4-176: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation von der Baseline zum Behandlungsende					
Altersgruppe					
	Study	Berra 30 mg q8w n with baseline /EOT	Placebo n with baseline /EOT	LSM Difference (95% CI)	p-value
18 - <65	CALIMA	38/28	35/29	-1.73 (-3.10, -0.36)	0.013
	SIROCCO	51/38	44/33	-0.12 (-1.55, 1.32)	0.871
	POOLED	89/66	79/62	-0.95 (-1.94, 0.04)	0.059
>=65	CALIMA	6/6	8/6	-3.82 (-7.04, -0.60)	0.020
	SIROCCO	9/9	11/8	-2.82 (-5.92, 0.28)	0.074
	POOLED	15/15	19/14	-3.36 (-5.55, -1.17)	0.003

Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten

	Study	Berra 30 mg q8w n with baseline /EOT	Placebo n with baseline /EOT	LSM Difference (95% CI)	p-value
2	CALIMA	18/16	11/9	-4.69 (-6.76, -2.61)	<0.001
	SIROCCO	24/17	20/13	0.34 (-1.78, 2.46)	0.756
	POOLED	42/33	31/22	-1.78 (-3.29, -0.27)	0.021
3	CALIMA	14/10	18/15	-2.44 (-4.41, -0.46)	0.016
	SIROCCO	16/14	12/11	-2.00 (-4.55, 0.55)	0.124
	POOLED	30/24	30/26	-2.32 (-3.94, -0.70)	0.005
4 or More	CALIMA	12/8	14/11	1.52 (-0.70, 3.74)	0.180
	SIROCCO	20/16	23/17	-0.46 (-2.59, 1.66)	0.668
	POOLED	32/24	37/28	0.05 (-1.50, 1.59)	0.953

Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst.

Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Einsatzes von Notfallmedikation (Baseline), OCS-Behandlung (Baseline), Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (jedoch nicht bei Subgruppenanalyse zu Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten), Subgruppe, Behandlung*Subgruppe.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; EOT: Studienende; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LSM: *Least Square Means*; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer zur Baseline bzw. zum Behandlungsende; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen

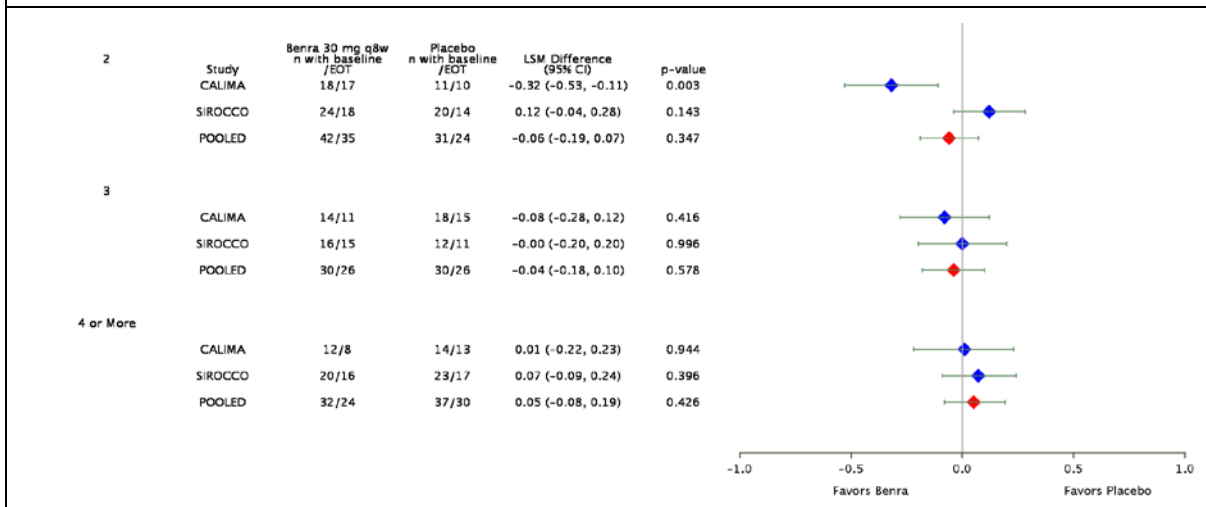
Quelle: [12, 17]

Tabelle 4-177: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma/-mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma							
Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma von der Baseline zum Behandlungsende							
BMI							
<= 35	Study	Benra 30 mg q8w n with baseline /EOT	Placebo n with baseline /EOT	LSM Difference (95% CI)	p-value		
	CALIMA	38/30	35/30	0.03 (-0.14, 0.20)	0.744		
	SIROCCO	56/46	48/37	X	X		
	POOLED	94/76	83/67	0.03 (-0.07, 0.12)	0.562		
	> 35	CALIMA	6/6	8/8	-0.39 (-0.77, -0.01)		0.042
		SIROCCO	4/3	7/5	X		X
POOLED		10/9	15/13	-0.30 (-0.55, -0.05)	0.019		
Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten							
2	Study	Benra 30 mg q8w n with baseline /EOT	Placebo n with baseline /EOT	LSM Difference (95% CI)	p-value		
	CALIMA	18/17	11/10	-0.25 (-0.50, -0.01)	0.040		
	SIROCCO	24/18	20/14	0.07 (-0.11, 0.26)	0.429		
3	CALIMA	14/11	18/15	-0.08 (-0.31, 0.15)	0.511		
	SIROCCO	16/15	12/11	-0.06 (-0.29, 0.17)	0.619		
	POOLED	30/26	30/26	-0.06 (-0.21, 0.10)	0.493		
4 or More	CALIMA	12/8	14/13	0.22 (-0.05, 0.48)	0.106		
	SIROCCO	20/16	23/17	-0.01 (-0.20, 0.18)	0.927		
	POOLED	32/24	37/30	0.10 (-0.06, 0.25)	0.215		

Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation von der Baseline zum Behandlungsende

Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten



Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst.

Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, Anteil von Nächten aufgrund von Asthma bzw. aufgrund von Asthma bei gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation (Baseline), OCS-Behandlung (Baseline), Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (jedoch nicht bei Subgruppenanalyse zu Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten), Subgruppe, Behandlung*Subgruppe.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Benra: Benralizumab; BMI: *Body-Mass-Index*; CI: Konfidenzintervall; EOT: Studienende; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LSM: *Least Square Means*; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer zur Baseline bzw. zum Behandlungsende; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen

Quelle: [12, 17]

Tabelle 4-178: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline, BMI, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Veränderung der EQ-5D VAS von der Baseline zum Behandlungsende						
BMI						
<= 35	Study	Benra 30 mg q8w n with baseline /EOT	Placebo n with baseline /EOT	LSM Difference (95% CI)	p-value	
	CALIMA	35/30	35/28	4.93 (-3.11, 12.97)	0.229	
	SIROCCO	52/45	47/34	X	X	
	POOLED	87/75	82/62	0.77 (-4.85, 6.40)	0.787	
> 35	CALIMA	6/6	8/8	17.04 (-0.52, 34.59)	0.057	
	SIROCCO	4/3	6/5	X	X	
	POOLED	10/9	14/13	20.36 (5.67, 35.06)	0.007	

Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst.

Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline inkl. KI und p-Wert beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlung, EQ-5D VAS (Baseline), Region, OCS-Behandlung (Baseline), Visite, Behandlung*Visite, Subgruppe, Behandlung*Subgruppe.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Benra: Benralizumab; BMI: *Body-Mass-Index*; CI: Konfidenzintervall; EOT: Studienende; EQ-5D: EuroQol-5D; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LSM: *Least Square Means*; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*; N: Anzahl Studienteilnehmer in der mITT-Population; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Daten zum Behandlungsende; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala

Quelle: [13, 17]

Tabelle 4-179: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit Beleg für Interaktion ($p < 0,05$), Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline, Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende						
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Gesamtscore						
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)						
No	Study	Benra 30 mg q8w n with baseline /EOT	Placebo n with baseline /EOT	LSM Difference (95% CI)	p-value	
	CALIMA	29/26	20/17	0.14 (-0.47, 0.75)	0.648	
	SIROCCO	24/20	35/24	0.22 (-0.41, 0.85)	0.486	
	POOLED	53/46	55/41	0.20 (-0.25, 0.64)	0.385	
Yes	CALIMA	13/10	23/19	1.56 (0.82, 2.29)	<0.001	
	SIROCCO	32/28	18/15	0.41 (-0.31, 1.12)	0.259	
	POOLED	45/38	41/34	0.93 (0.43, 1.43)	<0.001	
Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Einschränkungen der Aktivität						
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)						
No	Study	Benra 30 mg q8w n with baseline /EOT	Placebo n with baseline /EOT	LSM Difference (95% CI)	p-value	
	CALIMA	29/26	20/17	-0.03 (-0.65, 0.59)	0.928	
	SIROCCO	24/20	35/24	0.02 (-0.63, 0.67)	0.944	
	POOLED	53/46	55/41	-0.02 (-0.47, 0.43)	0.938	
Yes	CALIMA	13/10	23/19	1.73 (0.98, 2.48)	<0.001	
	SIROCCO	32/28	18/15	0.55 (-0.19, 1.28)	0.143	
	POOLED	45/38	41/34	0.99 (0.49, 1.50)	<0.001	

Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Emotionale Verfassung						
Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)						
No	Study	Benra 30 mg q8w n with baseline /EOT	Placebo n with baseline /EOT	LSM Difference (95% CI)	p-value	
	CALIMA	29/26	20/17	0.08 (-0.58, 0.73)	0.817	
	SIROCCO	24/20	35/24	0.32 (-0.44, 1.08)	0.399	
	POOLED	53/46	55/41	0.27 (-0.24, 0.78)	0.290	
Yes	CALIMA	13/10	23/19	1.62 (0.83, 2.41)	<0.001	
	SIROCCO	32/28	18/15	0.70 (-0.16, 1.56)	0.109	
	POOLED	45/38	41/34	1.10 (0.53, 1.68)	<0.001	

Veränderung des AQLQ(S)+12 von der Baseline zum Behandlungsende - Symptome						
Eosinophilenanzahl pro µL Blut (Baseline)						
300 - 449	Study	Benra 30 mg q8w n with baseline /EOT	Placebo n with baseline /EOT	LSM Difference (95% CI)	p-value	
	CALIMA	14/10	15/14	0.28 (-0.60, 1.15)	0.528	
	SIROCCO	19/11	23/18	-0.01 (-0.86, 0.84)	0.979	
	POOLED	33/21	38/32	0.15 (-0.46, 0.76)	0.624	
>= 450	CALIMA	28/26	28/22	1.06 (0.44, 1.69)	0.001	
	SIROCCO	37/37	30/21	0.49 (-0.14, 1.11)	0.124	
	POOLED	65/63	58/43	0.85 (0.41, 1.29)	<0.001	

Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.3 beschriebenen Methodik als Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst.

Die Berechnung der LSM-Differenz der Veränderung zur Baseline beruht auf einer MMRM-Analyse einschließlich der Kovariaten Studie, Behandlungsgruppe, AQLQ(S)+12 (Baseline), Region, OCS-Behandlung (Baseline), Visite, Behandlung*Visite, Subgruppe, Behandlung*Subgruppe.

Die mITT-Population setzt sich ausschließlich aus Patienten zusammen, die zusätzlich zu hochdosierten ICS plus LABA als *Add-On*-Erhaltungstherapie entweder LAMA (Tiotropium) oder OCS oder beides zur Baseline erhielten (Behandlung gemäß Stufe 5 GINA-Schema). In dieser Population entspricht die Kontrolle (Placebo) der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); Benra: Benralizumab; CI: Konfidenzintervall; EOT: Studienende; GINA: *Global Initiative for Asthma*; ICS: inhalatives Kortikosteroid; LABA: langwirksamer Beta-Agonist; LAMA: langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist; LSM: *Least Square Means*; mITT-Population: modifizierte *Intention-to-treat*-Population; MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*; n: Anzahl Studienteilnehmer mit Daten zur Baseline bzw. zum Behandlungsende; OCS: orales Kortikosteroid; Q8W: einmal alle 8 Wochen; µL: Mikroliter

Quelle: [14, 17]

Morbidität

Exazerbationen

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* ergab einen Beleg ($p=0,026$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (Tabelle 4-160). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-168). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte sowohl in der Subgruppe 300 bis 449 pro μL als auch ≥ 450 pro μL einen geringeren Anteil von Patienten mit ≥ 1 Exazerbation, als eine Behandlung im zVT-Arm. Gemäß der binär logistischen Auswertung war dieser Vorteil von Benralizumab gegenüber der zVT für die Studienpatienten mit ≥ 450 pro μL statistisch signifikant ($p<0,001$). Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Exazerbationsrate definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* ergab einen Beleg ($p=0,024$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Region* (Tabelle 4-160). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-169). Eine Behandlung mit Benralizumab resultierte unabhängig von der Region in einer geringeren jährlichen Rate an Exazerbationen, als eine Behandlung im zVT-Arm. Die negativ-binomiale Auswertung zeigte für den Vorteil von Benralizumab gegenüber der zVT für die Subgruppen Asien ($p<0,001$), Europa ($p<0,001$) und Nordamerika ($p=0,009$) zudem eine statistische Signifikanz. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Region* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Exazerbationsrate definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* ergab einen Beleg ($p<0,001$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-160). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-169). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte bei Patienten mit Montelukast als Begleitmedikation eine statistisch signifikante geringere jährliche Exazerbationsrate ($p<0,001$) und bei denen ohne diese Begleitmedikationen einen Hinweis ($p=0,114$) auf eine geringere jährliche Exazerbationsrate, als jeweils eine Behandlung im zVT-Arm. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Exazerbationsrate ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung* ergab einen Beleg ($p=0,006$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Region* (Tabelle 4-160). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-169). Eine Behandlung mit Benralizumab resultierte unabhängig von der Region in einer geringeren jährlichen Rate an Exazerbationen, als eine Behandlung im zVT-Arm. Die negativ-binomiale Auswertung zeigte für den Vorteil von Benralizumab gegenüber der zVT für die Subgruppen Asien ($p<0,001$), Europa ($p<0,001$) und Nordamerika ($p=0,005$) zudem eine statistische Signifikanz. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Region* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Exazerbationsrate ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung* ergab einen Beleg ($p=0,036$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Region (EU)* (Tabelle 4-160). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-169). Eine Behandlung mit Benralizumab resultierte unabhängig von der Region in einer geringeren jährlichen Rate an Exazerbationen, als eine Behandlung im zVT-Arm. Die Effekte waren in beiden Subgruppen statistisch signifikant ($p=0,003$ bzw. $p<0,001$). Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Region (EU)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Jährliche Exazerbationsrate ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung* ergab einen Beleg ($p<0,001$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-160). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-169). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT bei Patienten mit Montelukast als Begleitmedikation eine statistisch signifikant geringere jährliche Exazerbationsrate ($p<0,001$) sowie bei denen ohne diese Begleitmedikation einen Hinweis ($p=0,130$) auf eine geringere jährliche Exazerbationsrate. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* ergab einen Beleg ($p=0,011$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (Tabelle 4-161). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-170). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT sowohl in der Subgruppe 300 bis 449 pro μL als auch ≥ 450 pro μL einen Vorteil bzgl. der *Zeit bis zur ersten Exazerbation*. Dieser Vorteil von Benralizumab gegenüber der zVT war für die Studienpatienten mit ≥ 450 pro μL statistisch signifikant ($p<0,001$). Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung* ergab einen Beleg ($p=0,039$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-161). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-170). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte sowohl bei Patienten mit Montelukast als Begleitmedikation ($p<0,001$) als auch bei denen ohne ($p=0,012$) gegenüber dem zVT-Arm einen statistisch signifikanten Vorteil bzgl. der *Zeit bis zur ersten Exazerbation*. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung* ergab einen Beleg ($p=0,023$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (Tabelle 4-161). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-170). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte gegenüber der Kontrollgruppe sowohl in der Subgruppe 300 bis 449 pro μL als auch ≥ 450 pro μL einen Vorteil bzgl. der Zeit bis zur ersten Exazerbation, wenn dies ausschließlich über OCS-Stoßbehandlung definiert wurde. Dieser Vorteil von Benralizumab gegenüber der zVT war für die Studienpatienten mit ≥ 450 pro μL statistisch signifikant ($p<0,001$). Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* auszugehen.

Asthmakontrolle anhand ACQ-5

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID)* ergab einen Beleg ($p=0,043$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (Tabelle 4-162). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-171). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte in der Subgruppe der Studienpatienten mit ≥ 450 pro μL im Vergleich zur zVT einen statistisch signifikanten Vorteil ($p=0,001$). Bei Studienpatienten der Subgruppe 300 bis 449 pro μL konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden ($p=0,945$). Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* ist eine operationalisierungs-, endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Meta-Analyse*“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil Patienten gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$)* ergab einen Beleg ($p=0,022$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Vorherige Behandlung mit Omalizumab* (Tabelle 4-162). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-171). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte bei Studienpatienten, die nicht mit Omalizumab vorbehandelt waren, einen höheren Anteil von Patienten mit guter Asthmakontrolle zum Behandlungsende, als eine Behandlung mit der zVT ($p=0,012$). Bei Studienpatienten, die zuvor eine Omalizumab-Behandlung erhalten hatten, war der Effekt numerisch umgekehrt jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,234$). Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *Vorherige Behandlung mit Omalizumab* ist eine operationalisierungs-, endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Meta-Analyse*“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)* ergab einen Beleg ($p=0,037$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Vorherige Behandlung mit Omalizumab* (Tabelle 4-162). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-172). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte gegenüber der Kontrollgruppe bei Studienpatienten, die nicht mit Omalizumab vorbehandelt waren, einen statistisch signifikanten Vorteil bzgl. der *Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle* ($p=0,002$). Bei Studienpatienten, die zuvor eine Omalizumab-Behandlung erhalten hatten, war der Effekt numerisch umgekehrt jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,483$). Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *Vorherige Behandlung mit Omalizumab* ist eine operationalisierungs-, endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Meta-Analyse*“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

Asthmakontrolle anhand ACQ-6

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID)* ergab einen Beleg ($p=0,034$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Geschlecht* (Tabelle 4-163). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-173). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT sowohl bei weiblichen Studienteilnehmern als auch bei männlichen Studienteilnehmern einen höheren Anteil von Patienten mit klinisch bedeutsamer Verbesserung des ACQ-6 (MCID $\geq 0,5$). Die binär logistische Analyse zeigte, für Männer einen statistisch signifikanten Vorteil ($p<0,001$). Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Geschlecht* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID)* ergab einen Beleg ($p=0,017$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (Tabelle 4-163). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-173). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte in der Subgruppe der Studienpatienten mit ≥ 450 pro μL im Vergleich zur zVT einen statistisch signifikanten Vorteil ($p<0,001$). Bei Studienpatienten der Subgruppe 300 bis 449 pro μL konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,878$) zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der hier betrachtete Endpunkt nicht als Basis für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* ist eine endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Meta-Analyse*“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 $\leq 0,75$)* ergab einen Beleg ($p=0,015$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Vorherige Behandlung mit Omalizumab* (Tabelle 4-163). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-173). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte bei Studienpatienten, die nicht mit Omalizumab vorbehandelt waren, einen höheren Anteil von Patienten mit guter Asthmakontrolle zum Behandlungsende, als eine Behandlung mit der zVT ($p=0,005$). Bei Studienpatienten, die zuvor eine Omalizumab-Behandlung erhalten hatten, war der Effekt numerisch umgekehrt jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,232$). Dabei ist zu berücksichtigen, dass der hier betrachtete Endpunkt nicht als Basis für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *Vorherige Behandlung mit Omalizumab* ist eine operationalisierungs-, endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Meta-Analyse*“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$)* ergab einen Beleg ($p=0,018$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Vorherige Behandlung mit Omalizumab* (Tabelle 4-163). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-174). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte gegenüber der zVT bei Studienpatienten, die nicht mit Omalizumab vorbehandelt waren, einen statistisch signifikanten Vorteil ($p<0,001$) bzgl. der *Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle*. Bei Studienpatienten, die zuvor eine Omalizumab-Behandlung erhalten hatten, war der Effekt numerisch umgekehrt, jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,354$). Dabei ist zu berücksichtigen, dass der hier betrachtete Endpunkt nicht als Basis für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *Vorherige Behandlung mit Omalizumab* ist eine operationalisierungs-, endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Meta-Analyse*“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

Asthmasymptome anhand Patiententagebuch

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum* ergab einen Beleg ($p=0,038$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Region* (Tabelle 4-164). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-175). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT in allen Subgruppen außer Osteuropa einen höheren Anteil von symptomfreien Tagen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war in dieser Subgruppe ($p=0,565$), und auch in den Subgruppen Asien ($p=0,412$) und Europa ohne Osteuropa ($p=0,652$), statistisch nicht signifikant. Die Analyse ist aufgrund der Streuung der wenigen Patienten in fünf Subgruppen schwer interpretierbar, zudem erscheint ein Unterschied verursacht durch *Region* biologisch nicht plausibel, daher wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Region* ausgegangen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline* ergab einen Beleg ($p=0,043$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Altersgruppe* (Tabelle 4-164). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-176). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patienten unter 65 Jahren einen starken Hinweis ($p=0,059$) auf eine deutliche Reduktion des Einsatzes von Notfallmedikation sowie bei Studienpatienten in einem Alter ab 65 Jahren eine statistisch signifikante ($p=0,003$) deutliche Reduktion des Einsatzes von Notfallmedikation. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Altersgruppe* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline* ergab einen Beleg ($p=0,021$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten* (Tabelle 4-164). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-176). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT in den Subgruppen der Patienten mit zwei ($p=0,021$) und drei ($p=0,005$) Exazerbationen eine statistisch signifikante Reduktion des Einsatzes von Notfallmedikation. Bei Studienpatienten mit vier oder mehr Exazerbationen in den vorherigen zwölf Monaten war der Effekt numerisch minimal umgekehrt, jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,953$). Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten* ist eine endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Meta-Analyse*“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline* ergab einen Beleg ($p=0,032$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *BMI* (Tabelle 4-164). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-177). Im Gegensatz zum Ergebnis in der Gesamtpopulation, zeigte eine Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT in der Subgruppe der Studienpatienten mit einem BMI über 35 eine statistisch signifikant geringere Anzahl von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma ($p=0,019$). Bei Studienpatienten mit einem geringeren BMI war der Effekt numerisch umgekehrt, jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,562$). Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *BMI* ist eine endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Meta-Analyse*“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline* ergab einen Beleg ($p=0,015$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten* (Tabelle 4-164). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-177). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT in den Subgruppen mit zwei bzw. mit drei Exazerbationen in den vorherigen zwölf Monaten eine numerisch höhere Verringerung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma. Bei Studienpatienten mit vier oder mehr Exazerbationen in den vorherigen zwölf Monaten war der Effekt numerisch umgekehrt. In keiner der Subgruppen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant ($p=0,289$, $p=0,493$, $p=0,215$). Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline* ergab einen Beleg ($p=0,040$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten* (Tabelle 4-164). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-177). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT in den Subgruppen mit zwei bzw. mit drei Exazerbationen in den vorherigen zwölf Monaten eine numerisch höhere Verringerung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation. Bei Studienpatienten mit vier oder mehr Exazerbationen in den vorherigen zwölf Monaten war der Effekt numerisch umgekehrt. In keiner der Subgruppen war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant ($p=0,347$, $p=0,578$, $p=0,426$). Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten* auszugehen.

EQ-5D VAS

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline* ergab einen Beleg ($p=0,023$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *BMI* (Tabelle 4-166). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-178). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte sowohl bei Studienpatienten mit einem BMI über als auch unter 35 kg/m^2 einen Vorteil gegenüber einer Behandlung mit der zVT. Dieser war bei einem hohen BMI-Wert (>35) statistisch signifikant ($p=0,007$). Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *BMI* auszugehen.

Lebensqualität

AQLQ(S)+12

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline - Gesamtscore* ergab einen Beleg ($p=0,020$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-166). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-179). Eine Behandlung mit Benralizumab zeigte im Vergleich zur zVT sowohl bei Studienpatienten mit Montelukast-Begleitmedikation, als auch in der Subgruppe der Studienpatienten ohne diese Begleitmedikation, eine jeweils höhere Verbesserung des *AQLQ(S)+12-Gesamtscores*. Statistische Signifikanz wurde für den Vorteil in der Subgruppe Ja gezeigt ($p<0,001$). Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline - Einschränkungen der Aktivität* ergab einen Beleg ($p=0,003$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-166). Die Effekte in den Behandlungsgruppen waren nicht gleichgerichtet (Tabelle 4-179). Dabei zeigte eine Behandlung mit Benralizumab in der Subgruppe der Studienpatienten mit einer Montelukast-Begleitmedikation einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der zVT ($p<0,001$), in der Subgruppe der Studienpatienten ohne eine Montelukast-Begleitmedikation bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Benralizumab und der zVT ($p=0,928$). Für eine aussagekräftige und finale Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* ist eine endpunkt- und studienübergreifende Betrachtung erforderlich (siehe „*Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen – Meta-Analyse*“, sowie Abschnitt 4.3.1.3.2.5).

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline - Emotionale Verfassung* ergab einen Beleg ($p=0,045$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (Tabelle 4-166). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-179). Unabhängig von der Begleitmedikation wurden gemäß dem Fragebogen zur Lebensqualität unter Behandlung mit Benralizumab bessere Punktwerte bzgl. der emotionalen Verfassung erzielt, als unter Behandlung mit der zVT. In der Subgruppe Ja lag eine statistische Signifikanz vor ($p<0,001$). Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* auszugehen.

Der Interaktionstest für den Endpunkt *Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline - Symptome* ergab einen Beleg ($p=0,027$) für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (Tabelle 4-166). Die Effekte in den Gruppen waren gleichgerichtet (Tabelle 4-179). Unabhängig von der Begleitmedikation wurden gemäß dem Fragebogen zur Lebensqualität unter Behandlung mit Benralizumab bessere Punktwerte bzgl. der Symptome erzielt, als unter Behandlung mit der zVT. In der Subgruppe Ja lag eine statistische Signifikanz vor ($p<0,001$). Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Benralizumab durch *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* auszugehen.

Abschließende Schlussfolgerung zu den Subgruppenanalysen - Meta-Analyse (SIROCCO/CALIMA)

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten der Nutzendimensionen *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit* zeigen in insgesamt 27 Fällen, verteilt über neun Subgruppen, einen Beleg für eine Effektmodifikation (Tabelle 4-143 bis Tabelle 4-150).

Für die Endpunkte wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Subgruppen *Geschlecht*, *Altersgruppe*, *Region (EU)*, *Region*, *BMI*, *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (Baseline)*, *Vorherige Behandlung mit Omalizumab*, *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* oder *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* ausgegangen.

Der im statistischen Test detektierte Beleg für eine Effektmodifikation einer Subgruppe ist dabei in keinem Fall konsistent über die gesamte Bandbreite der Endpunkte hinweg beobachtet worden. Die Anzahl tatsächlicher Belege für eine Effektmodifikation innerhalb einer Subgruppe ist zudem in einigen Fällen geringer als die unter Unabhängigkeit erwartete Anzahl an Effektmodifikationen ($37 \text{ Endpunkte} \times 0,05 = 1,85$).

Übergeordnete Einordnung der Subgruppenanalysen

Mehr als die zufällig erwartete Anzahl an Belegen für eine Effektmodifikation ergaben sich für die Subgruppen *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* (drei Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität* und drei Endpunkte der Nutzendimension *Lebensqualität*), *Eosinophilenanzahl pro μL Blut (Baseline)* (fünf Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität* und ein Endpunkt der Nutzendimension *Lebensqualität*), *Vorherige Behandlung mit Omalizumab* (vier Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität*), *Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (Baseline)* (drei Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität*), *Region* (zwei Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität*) und *BMI* (zwei Endpunkte der Nutzendimension *Morbidität*).

Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)

Bei zwei Operationalisierungen der jährlichen Exazerbationsrate (*Jährliche Exazerbationsrate definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* und *Jährliche Exazerbationsrate ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung*) und bei einer Operationalisierung der Zeit bis zur ersten Exazerbation (*Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung*) wurden auf Basis der Ergebnisse der einzelnen Interaktionstests Modifikationen des Behandlungseffekts durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* nicht ausgeschlossen. Für weitere Operationalisierungen war im Rahmen der Meta-Analyse eine Prüfung auf Interaktion, im Gegensatz zu den Einzelstudien, regelhaft möglich und es wurden jeweils keine weiteren Modifikationen beobachtet. Neben den durchweg gleichgerichteten Effekten zugunsten von Benralizumab ist von besonderer Bedeutung, dass bei übergeordneter Betrachtung der weiteren Auswertungen zum Endpunkt *Exazerbationen*, die weiteren für eine Ableitung eines Zusatznutzen maßgeblich relevanten Ergebnisse zu *Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation* und *Zeit bis zur ersten Exazerbation* in keiner der angewendeten Operationalisierungen einen Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* aufzeigten. Letztlich wird bestätigt, dass aufgrund der gleichmäßigen Verteilung von Montelukast als Begleitmedikation in den beiden Behandlungsgruppen keine Verzerrung zugunsten von Benralizumab vorliegt. Schlussfolgernd wird in Bezug auf *Exazerbationen* von keiner Effektmodifikation durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* ausgegangen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Vorteile von Benralizumab gegenüber der zVT in Bezug auf *Exazerbationen* – und damit der daraus abgeleitete Zusatznutzen – für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

Bei den Subgruppenanalysen zu *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* bzgl. der Ergebnisse des Endpunktes des *AQLQ(S)+12* ergaben sich auf Basis der Ergebnisse der einzelnen Interaktionstests für die Auswertungen bzgl. der Veränderungen zur Baseline zwar Belege für Interaktionen, jedoch waren die Ergebnisse in den Subgruppen in allen Fällen gleichgerichtet und zeigten mindestens numerisch einen Vorteil Benralizumabs gegenüber der zVT. Diese Ergebnisse stützen erneut die Annahme, dass aufgrund der gleichmäßigen Verteilung von Montelukast als Begleitmedikation in den beiden Behandlungsgruppen keine Verzerrung zugunsten von Benralizumab vorliegt. Ein durchgängig statistisch signifikanter Vorteil für Benralizumab gegenüber der zVT lag für Patienten vor, die als Begleitmedikation Montelukast erhalten hatten. Im Rahmen der *Responder-Analyse Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)* wurde jedoch kein Beleg für eine Interaktion durch *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* gezeigt. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Vorteile von Benralizumab gegenüber der zVT in Bezug auf die Lebensqualität erhoben durch *AQLQ(S)+12* – und damit der daraus abgeleitete Zusatznutzen – für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

Eosinophilenanzahl pro μ L Blut (Baseline)

Bei zwei Operationalisierungen der Analyse der Zeit bis zur ersten Exazerbation (*Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung* und *Zeit bis zur ersten Exazerbation ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung*) sowie bzgl. des Anteil von Patienten mit einer oder mehr Exazerbationen (*Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung*) ergaben sich auf Basis der Ergebnisse der einzelnen Interaktionstests potentielle Modifikationen des Behandlungseffekts durch *Eosinophilenanzahl pro μ L Blut (Baseline)*. Für weitere Operationalisierungen dieser Endpunkte war im Rahmen der Meta-Analyse eine Prüfung auf Interaktion, im Gegensatz zu den Einzelstudien, regelhaft möglich und es wurden jeweils keine weiteren Modifikationen beobachtet. Aufgrund der durchweg gleichgerichteten Effekte zugunsten von Benralizumab ist von keiner Effektmodifikation auszugehen. Zusätzlich wurde bei übergeordneter Betrachtung der Auswertungen zu *Jährliche Exazerbationsrate* oder in weiteren, im Endpunkt Exazerbationen operationalisierten Auswertungen, keine Interaktionen bezüglich *Eosinophilenanzahl pro μ L Blut (Baseline)* aufgezeigt. Die beobachteten Modifikationen sind demnach nicht sinnvoll interpretierbar. Schlussfolgernd wird in Bezug auf *Exazerbationen* von keiner Effektmodifikation durch *Eosinophilenanzahl pro μ L Blut (Baseline)* ausgegangen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Vorteile von Benralizumab gegenüber der zVT in Bezug auf *Exazerbationen* – und damit der daraus abgeleitete Zusatznutzen – für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

Mögliche Modifikationen eines Behandlungseffektes durch die *Eosinophilenanzahl pro μ L Blut (Baseline)* wurden für die Endpunkte *Anteil Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID)* und *Anteil Patienten mit einer Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID)* auf Basis der Ergebnisse der einzelnen Interaktionstests beschrieben. Eine relevante Modifikation erscheint jedoch als unwahrscheinlich. Dies wird durch weitere Auswertungen zum ACQ-5, welcher letztlich zur Ableitung des Zusatznutzens maßgeblich ist, sowie durch alle weiteren Auswertungen zum unterstützenden Endpunkt ACQ-6 gestützt. In keiner der zusätzlichen genannten Auswertungen wurde für *Eosinophilenanzahl pro μ L Blut (Baseline)* eine Interaktion detektiert. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Vorteile von Benralizumab gegenüber der zVT in Bezug zur Asthmakontrolle erhoben durch ACQ-5 und ACQ-6 – und damit der daraus abgeleitete Zusatznutzen – für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

Aufgrund gleichgerichteter Effekte zugunsten von Benralizumab wird für den Endpunkt *Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline - Symptome* nicht von einer Modifikation durch *Eosinophilenanzahl pro μ L Blut (Baseline)* ausgegangen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Vorteile von Benralizumab gegenüber der zVT in Bezug zur Lebensqualität erhoben durch AQLQ(S)+12 – und damit der daraus abgeleitete Zusatznutzen – für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

Vorherige Behandlung mit Omalizumab

Die Interaktionstests wiesen, auf Basis des *ACQ-5* oder *ACQ-6* erhoben, für die Endpunkte *Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma* und *Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle* auf mögliche Modifikationen eines Behandlungseffektes durch die *Vorherige Behandlung mit Omalizumab* hin. Dabei liegen in der Einzelbetrachtung jeweils gegengerichtete Effekte vor. Bei der entsprechenden Analyse in der Einzelstudie konnte keine Modifikation durch *Vorherige Behandlung mit Omalizumab* gezeigt werden. Dazu wurde im Rahmen der Meta-Analyse in der übergeordneten Betrachtung aller Analysen zum *ACQ-5* bzw. *ACQ-6* insbesondere für den maßgeblich zur Ableitung eines Zusatznutzens relevanten Endpunkt *Veränderung des ACQ-5 zur Baseline*, sowie den unterstützend herangezogenen Endpunkt *Veränderung des ACQ-6 zur Baseline* jeweils keine Interaktion gezeigt. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass beobachtete Vorteile von Benralizumab gegenüber der zVT in Bezug zur Asthmakontrolle, erhoben durch *ACQ-5* bzw. *ACQ-6*, – und damit der daraus abgeleitete Zusatznutzen – für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten (Baseline)

Es zeigen sich keine einheitlichen, sinnvoll zu interpretierenden Interaktionen. Die Ergebnisse der betreffenden Endpunkte gelten daher uneingeschränkt für die Gesamtpopulation. Der betreffende Endpunkt *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch* wird dennoch nicht für eine direkte Ableitung eines möglichen Zusatznutzens herangezogen.

Region

Es zeigen sich keine einheitlichen, sinnvoll zu interpretierenden Interaktionen. Die Ergebnisse der betreffenden Endpunkte können daher uneingeschränkt und für die Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

BMI

Es zeigen sich keine einheitlichen, sinnvoll zu interpretierenden Interaktionen. Die Ergebnisse der betreffenden Endpunkte gelten daher uneingeschränkt für die Gesamtpopulation. Die betreffenden Endpunkte *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch* und *EQ-5D VAS* werden dennoch nicht für eine direkte Ableitung eines möglichen Zusatznutzens herangezogen.

4.3.1.3.2.5 Studienübergreifende Schlussfolgerung

Für die patientenrelevanten Endpunkte ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes durch die Zugehörigkeit zu einer der untersuchten Subgruppen auszugehen. Dies bedeutet, dass der Behandlungseffekt von Benralizumab über die Subgruppen hinweg mit dem Effekt in der Gesamtpopulation konsistent ist. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass beobachtete Vorteile Benralizumabs gegenüber der zVT und damit der daraus abgeleitete Zusatznutzen für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

Im Folgenden soll ergänzend über die Subgruppenanalysen zu *Eosinophilenanzahl pro μ L Blut (Baseline)* und *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* diskutiert werden.

Keine Effektmodifikation durch Eosinophilenanzahl pro μ L Blut

Aufgrund des anti-eosinophilen Wirkmechanismus von Benralizumab ist eine Tendenz zu einer besseren Wirksamkeit von Benralizumab bei höherem Eosinophilenspiegel im Blut zu erwarten. Gleichzeitig zeigen Patienten mit einem erhöhten Eosinophilenspiegel häufig ein in einem höheren Maße unzureichend kontrolliertes Asthma, sodass sich die Wirksamkeit in Hinblick auf eine Verbesserung der Asthmasymptome bei diesen Patienten besonders deutlich ausprägen kann. Aufgrund der heterogenen Befundlage zu *Eosinophilenanzahl pro μ L Blut (Baseline)* ergibt sich über das gesamte Spektrum der patientenrelevanten und für eine Ableitung eines Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte jedoch keine sinnvolle Interpretation und es kann demzufolge insgesamt kein exakter Schwellenwert zu *Eosinophilenanzahl pro μ L Blut (Baseline)* für ein Ansprechen auf eine Behandlung mit Benralizumab definiert werden. Weitere umfangreiche Untersuchungen zeigen, dass neben einer hohen Eosinophilenanzahl im Blut auch andere Faktoren zum klinischen Bild eines eosinophilen Asthmas beitragen [89, 90]. Dazu gehören bspw. häufiges Auftreten von Exazerbationen, eine chronische Entzündung der Nasenschleimhaut (Rhinosinusitis) mit nasaler Polypenbildung (Nasenpolypen), eine andauernde Behinderung des Atemflusses und eine Überblähung der Lunge (*air trapping*), eine unzureichende Asthmakontrolle sowie eine Abhängigkeit von einer OCS-Erhaltungstherapie [89, 90]. Insbesondere Patienten, die bereits dauerhaft OCS als Erhaltungstherapie einnehmen, weisen häufig therapiebedingt eine reduzierte Eosinophilenanzahl im Blut auf. In der Versorgungsrealität werden oben genannte Faktoren ergänzend herangezogen, um Patienten mit eosinophilem Asthma anhand des klinischen Gesamtbildes zu identifizieren und die medizinische Behandlungsentscheidung des behandelnden Arztes zu unterstützen. Die Patienten mit Diagnose eines schweren eosinophilen Asthmas können daher patientenindividuell – auch unabhängig von einer exakt definierten Eosinophilenanzahl pro μ L Blut – von einer Therapie mit Benralizumab profitieren. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die studienübergreifend beobachteten Vorteile von Benralizumab gegenüber der zVT – und damit der daraus abgeleitete mögliche Zusatznutzen in der vorliegenden Indikation – nicht nachteilig von der Subgruppe *Eosinophilenanzahl pro μ L Blut (Baseline)* beeinflusst wird, sodass die beobachteten Vorteile demnach für die gesamte Population als nachgewiesen gelten.

Keine Effektmodifikation durch Montelukast-Begleitmedikation

Aufgrund der heterogenen Befundlage zu *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* ergibt sich über das gesamte Spektrum der patientenrelevanten und für eine Ableitung eines möglichen Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte keine sinnvolle Interpretation. Abgeleitet aus den durchweg gleichgerichteten Effekten in den Subgruppen kann dennoch herausgestellt werden, dass die Annahme bestätigt wird, dass aufgrund der gleichmäßigen Verteilung von Patienten mit Montelukast als Begleitmedikation in den Behandlungsgruppen, keine Verzerrung der Ergebnisse zugunsten von Benralizumab vorliegt. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass studienübergreifend beobachtete Vorteile Benralizumabs gegenüber der zVT und damit der daraus abgeleitete Zusatznutzen nicht von der Subgruppe *Begleitmedikation mit Montelukast (Baseline)* beeinflusst wird und, dass demnach jeweils für die gesamte Population die Vorteile als nachgewiesen gelten.

Fazit

Zusammengenommen kann aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen geschlossen werden, dass der Behandlungseffekt von Benralizumab über die Subgruppen hinweg mit den Effekten der mITT-Population der Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA sowie der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien SIROCCO und CALIMA konsistent ist. In der Gesamtsicht lässt sich schlussfolgern, dass die in der Gesamtpopulation beobachteten Effekte auch in den untersuchten Subgruppen zu erwarten sind. Alle Ergebnisse der Gesamtpopulation mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gelten daher gleichermaßen für alle Patientensubgruppen, d.h. uneingeschränkt für die Zielpopulation.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Mortalität

Die Nutzendimension *Mortalität* wurde in den zugrundeliegenden Studien dieses Dossiers (ZONDA, SIROCCO und CALIMA) nicht explizit erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension *Verträglichkeit*.

Morbidität

OCS-Dosisreduktion

In der Studie ZONDA wurde der Endpunkt

- Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis als primärer Endpunkt definiert, Auswertungen hierzu bezogen sich auf
 - Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle und
 - Kategorisierung der prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle.

Weiter wurden zusätzliche Auswertungen zur *OCS-Dosisreduktion* bei gleichzeitiger Erhaltung der Asthmakontrolle durchgeführt:

- Absolute Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle
- *Responder*-Analysen: OCS-Reduktion
 - Anteil Patienten mit 100%iger Reduktion der OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle
 - Anteil Patienten mit $\geq 50\%$ iger Reduktion der OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle
- OCS-Reduktion unter Cushing-Schwelle (tägliche Dosis $\leq 5,0$ mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle
 - Anteil Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg
 - Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle
 - Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle

Aufgrund der überwiegend schwerwiegenden Nebenwirkungen einer OCS-Erhaltungstherapie – wie Magengeschwüre, Sehverlust (Katarakt), adrenale Suppression, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen, steroidinduzierter Diabetes und Osteoporose [18, 19, 82] – ist die Reduktion der täglichen OCS-Dosis für betroffene Patienten von großer Bedeutung und klinischer Relevanz [2, 3]. Vor allem weil mit jeder Reduktion der täglichen OCS-Dosis akute und zukünftige asthmabezogene Risiken – überwiegend in Form der schwerwiegenden OCS-assoziierten Nebenwirkungen – reduziert bzw. verhindert werden, wird durch eine OCS-Reduktion ein bedeutender Beitrag zum therapeutischen Ziel einer ganzheitlichen Asthmakontrolle geleistet: Neben der Unterschreitung der Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednison/Prednisolon pro Tag ist das vollständige Absetzen einer OCS-Erhaltungstherapie bei gleichzeitiger Asthmakontrolle von besonderer Bedeutung [3, 88].

Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis

Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Für die *prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis zur Baseline* konnte unter Behandlung mit Benralizumab eine mediane Reduktion um 75% gegenüber 25% im Vergleich zur zVT dokumentiert werden. Dies entspricht einem medianen Hodges-Lehman Behandlungsunterschied von 37,50% ([95%-KI: 20,80; 50,00]; $p < 0,001$) zwischen den Behandlungsgruppen. Gleichzeitig war die Erhaltung der individuellen Asthmakontrolle sichergestellt (Tabelle 4-26).

Kategorisierung der medianen prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Nach Kategorisierung der medianen prozentualen Reduktion der täglichen OCS-Dosis zur Baseline, bei gleichzeitiger Erhaltung der Asthmakontrolle, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (*Proportional Odds Ratio* [95%-KI]: 4,00 [2,15; 7,43]; $p < 0,001$; (Tabelle 4-28) zugunsten von Benralizumab. Eine (fast) vollständige OCS-Reduktion von 90% bis 100% zeigten im Benralizumab-Arm 37% der Studienteilnehmer, im zVT-Arm hingegen nur 12%. Der Anteil an Studienteilnehmern war auch in der Kategorie der 75%igen bis <90%igen Reduktion im Benralizumab-Arm (13,7%) gegenüber der Kontrollgruppe (8,0%) größer. Zudem wurde im Benralizumab-Arm mit 20,5% ein kleinerer Anteil von Studienteilnehmern, die keine Veränderung oder eine etwaige Erhöhung zeigten, beobachtet, als im zVT-Arm (46,7%).

Absolute Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Im Benralizumab-Arm zeigte sich bzgl. des Endpunktes absolute OCS-Reduktion im Vergleich zur Baseline eine mittlere Dosisreduktion von 7,92 mg, während im zVT-Arm nur eine mittlere Dosisreduktion von 2,90 mg berichtet wurde. Dies entspricht einer LSM-Differenz der absoluten Veränderungen zur Baseline von 5,02 mg ([95%-KI: 2,90; 7,13]; $p < 0,001$; Tabelle 4-30) und stellt einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil für eine Behandlung mit Benralizumab dar.

*Responder-Analysen: OCS-Dosisreduktion**Anteil Patienten mit 100%iger oder mit $\geq 50\%$ iger Reduktion der OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle*

Hinsichtlich des Anteils von Patienten mit 100%- oder mit $\geq 50\%$ iger Reduktion der OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zeigte die Behandlung mit Benralizumab insgesamt einen deutlichen Vorteil gegenüber der zVT. Bezüglich des Anteils von Patienten mit 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle, d.h. der Möglichkeit OCS absetzen zu können, zeigte sich unter Benralizumab im Vergleich zur zVT (30,1% vs. 10,7%) statistisch signifikant häufiger ein Erreichen dieses bedeutsamen Therapieziels (OR [95%-KI]: 4,51 [1,57; 12,94]; $p=0,005$). Betrachtet man die Patienten, die gemäß Protokoll die Möglichkeit hatten, OCS abzusetzen (Patienten mit einer optimierten täglichen OCS-Dosis zur Baseline von $\leq 12,5$ mg), so zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Benralizumab (OR [95%-KI]: 4,57 [1,61; 12,96]; $p=0,004$). Dabei konnten unter Benralizumab 52,4% dieser Patienten OCS komplett absetzen, während nur 19,0% der Patienten des zVT-Arms zu Studienende auf OCS verzichten konnten. Auch für den Anteil von Patienten mit einer $\geq 50\%$ igen Reduktion der OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 3,24 [1,64; 6,38]; $p<0,001$) zugunsten des Benralizumab-Arms (65,8% vs. 37,3%) dokumentiert werden (Tabelle 4-32).

*OCS-Reduktion unter Cushing-Schwelle (tägliche Dosis $\leq 5,0$ mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle**Anteil Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg*

Hinsichtlich des Anteils von Patienten mit einer finalen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg zeigte sich für Patienten unter Therapie mit Benralizumab im Vergleich zur zVT ebenfalls ein deutlicher Vorteil (OR [95%-KI]: 3,23 [1,57; 6,67]; $p=0,001$). Im Benralizumab-Arm wurde bei 58,9% der Patienten eine OCS-Reduktion auf eine finale tägliche Dosis von $\leq 5,0$ mg dokumentiert, während im zVT-Arm nur 33,3% der Patienten eine Reduktion auf eine tägliche OCS-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle von 7,5 mg erreichen konnte (Tabelle 4-34).

Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle

Für die Zeit bis zum dauerhaften Unterschreiten der Cushing-Schwelle von 7,5 mg – d.h. einer täglichen Dosis von $\leq 5,0$ mg – konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 2,79 [1,67; 4,65]; $p < 0,001$) zugunsten von Benralizumab beobachtet werden. Demzufolge war die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer dauerhaften täglichen OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg innerhalb des Behandlungszeitraums für Patienten, welche mit Benralizumab behandelt wurden, deutlich höher als für die Patienten, welche die zVT erhielten. Dabei betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen einer täglichen OCS-Dosis von dauerhaft $\leq 5,0$ mg für die Patienten unter Benralizumab 111 Tage, während die mediane Zeit bis zum dauerhaften Unterschreiten der Cushing-Schwelle für den zVT-Arm bis zum Beobachtungsende nicht erreicht worden war (Tabelle 4-36). Die frühe zeitliche Trennung der Behandlungsgruppen bzgl. der Anzahl an Patienten unter Risiko, ersichtlich aus der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 4-3), unterstützt die Ergebnisse und zeigt einen deutlichen Vorteil Benralizumabs gegenüber der zVT.

Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle

Für die kumulierte Anzahl an Tagen unterhalb der Cushing-Schwelle zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten des Benralizumab-Arms. Patienten des Benralizumab-Arms, konnten mit ihrer täglichen OCS-Dosis die Cushing-Schwelle von 7,5 mg Prednison/Prednisolon pro Tag im Mittel an rund 85 Tagen unterschreiten. Im zVT-Arm war dies nur an rund 49 Tagen möglich. Insgesamt ergibt sich eine LSM-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen von 35,80 Tagen ([95%-KI: 17,42; 54,18]; $p < 0,001$; Tabelle 4-38).

Exazerbationen

Zum Endpunkt *Exazerbationen* wurden in den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA Ergebnisse zu

- Anteil von Patienten mit ≥ 1 Exazerbation
- Jährliche Exazerbationsraten
- Zeit bis zur ersten Exazerbation

dargestellt. Zudem wurden die Ergebnisse aus SIROCCO und CALIMA meta-analytisch zusammengefasst. Schwere Exazerbationen (definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung) stellen eine schwerwiegende Krankheitslast und ein teilweise lebensbedrohliches Symptom dar [2, 3]. Das Auftreten von schweren Exazerbationen bedeutet immer eine Einschränkung der Asthmakontrolle, zum einen bedingt durch die akute Verschlechterung der Symptomatik, zum anderen aber insbesondere auch durch die Funktion als Indikator zukünftiger asthmabezogener Risiken bspw. in Form von weiteren Exazerbationen [2, 3, 91].

Anteil Patienten mit ≥ 1 Exazerbation

In den Studien SIROCCO und CALIMA zeigte sich bzgl. des Anteils von Patienten mit mindestens einer Exazerbation (schwere Exazerbationen *definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung*) ein statistisch signifikanter Unterschied (SIROCCO: OR [95%-KI]: 0,25 [0,11; 0,60]; $p=0,002$; CALIMA: OR [95%-KI]: 0,18 [0,07; 0,50]; $p<0,001$) zugunsten des Benralizumab-Arms. Dieser Vorteil für Patienten unter Therapie mit Benralizumab wurde sowohl im Rahmen der Meta-Analyse (OR [95%-KI]: 0,22 [0,12; 0,40]; $p<0,001$) als auch durch die Ergebnisse der Studie ZONDA bestätigt (OR [95%-KI]: 0,23 [0,11; 0,49]; $p<0,001$). Das heißt, konsistent über alle drei Studien sowie die Meta-Analyse hinweg konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Benralizumab das Auftreten von schweren Asthmaexazerbationen reduziert und somit eine zentrale Komponente des Asthmanagements positiv beeinflusst (Tabelle 4-42, Tabelle 4-48). Demzufolge zeigen die Ergebnisse einen deutlichen Vorteil der Therapie mit Benralizumab gegenüber der zVT im Hinblick auf das Auftreten schwerer Exazerbationen. Die im Rahmen der Studie ZONDA durchgeführte OCS-Reduktion bei gleichzeitiger Erhaltung des individuellen Zustandes der Asthmakontrolle spiegelt das Vorgehen in der Versorgungsrealität weitgehend wider und erlaubt damit einen validen Vergleich zwischen Benralizumab und der zVT (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Jährliche Exazerbationsraten

In den Studien SIROCCO und CALIMA wurde bezüglich der Reduktion der *Jährlichen Exazerbationsrate* (schwere Exazerbationen *definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notfallaufnahme oder Hospitalisierung*) ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten in den Benralizumab-Armen dokumentiert (SIROCCO: *Rate Ratio* [95%-KI]: 0,28 [0,16; 0,50]; $p<0,001$; CALIMA: *Rate Ratio* [95%-KI]: 0,48 [0,27; 0,87]; $p=0,015$; Tabelle 4-44). Dieser signifikante Unterschied zugunsten einer Therapie mit Benralizumab wurde für den gleichen Endpunkt im Rahmen der Meta-Analyse (*Rate Ratio* [95%-KI]: 0,34 [0,23; 0,52]; $p<0,001$; Tabelle 4-48) und auch durch die Ergebnisse der Studie ZONDA bestätigt (*Rate Ratio* [95%-KI]: 0,29 [0,17; 0,51]; $p<0,001$; Tabelle 4-44). Somit kann durch die Behandlung mit Benralizumab auch die jährliche Rate schwerer Exazerbationen reduziert werden.

Zeit bis zur ersten Exazerbation

In den Studien SIROCCO und CALIMA, in der zugehörigen Meta-Analyse und auch in der Studie ZONDA, konnte für Patienten im Benralizumab-Arm ein statistisch signifikant geringeres Risiko für das Erleiden einer schweren Exazerbation (*definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung*), während des Behandlungszeitraumes gezeigt werden (SIROCCO: HR [95%-KI]: 0,36 [0,20; 0,64]; $p<0,001$; CALIMA: HR [95%-KI]: 0,40 [0,22; 0,74]; $p=0,004$; Meta-Analyse: HR [95%-KI]: 0,34 [0,22; 0,51]; $p<0,001$; ZONDA: HR [95%-KI]: 0,32 [0,18; 0,59]; $p<0,001$; Tabelle 4-46, Tabelle 4-50). Die Aussagen auf Basis des *Hazard Ratios* werden durch die Verläufe der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven gestützt: Hierbei trennen sich die Benralizumab-Kurve und die zVT-Kurve bzgl. der Anzahl an Patienten unter Risiko frühzeitig und öffnen sich im weiteren Studienverlauf (SIROCCO: Abbildung 4-9 und Abbildung 4-13; CALIMA: Abbildung 4-14 und Abbildung 4-18; ZONDA: Abbildung 4-4 und Abbildung 4-8).

Asthmakontrolle anhand ACQ-5

Der Endpunkt *Asthmakontrolle anhand ACQ-5* wurde in den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA erhoben. Es wurden Ergebnisse zu

- Veränderung des ACQ-5 zur Baseline,
- *Responder*-Analysen: Verbesserung des ACQ-5,
 - Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID)
 - Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$)
- Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)

dargestellt. Zudem wurden die Ergebnisse aus den Studien SIROCCO und CALIMA meta-analytisch zusammengefasst.

Bei einer Beurteilung der Asthmakontrolle spielen Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen wie nächtliches Erwachen, Symptome beim Erwachen, Aktivitätseinschränkungen, Atemnot sowie Keuchen eine wichtige Rolle [2, 3].

Veränderung des ACQ-5 zur Baseline

Für die Studie CALIMA und die Meta-Analyse wurde hinsichtlich der Verbesserung der Asthmakontrolle zur Baseline anhand ACQ-5 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Benralizumab festgestellt (CALIMA: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,75 [-1,25; -0,24]; $p=0,004$; Meta-Analyse: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,49 [-0,82; -0,17]; $p=0,003$). In der Studie SIROCCO zeigte sich bzgl. der Veränderung des ACQ-5 Scores zur Baseline ein numerischer Vorteil für Patienten im Benralizumab-Arm. Eine signifikant bessere Asthmakontrolle von Studienpatienten, die Benralizumab erhielten, wurde auch in der Studie ZONDA (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,61 [-0,96; -0,27]; $p<0,001$) dokumentiert (Tabelle 4-53, Tabelle 4-59).

*Responder-Analysen: Verbesserung des ACQ-5**Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5*

In der Studie CALIMA und im Rahmen der Meta-Analyse wurde für den Anteil von Patienten, welche eine klinisch relevante Verbesserung des ACQ-5 Scores von $\geq 0,5$ Punkten (MCID) erreichten, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt (CALIMA: OR [95%-KI]: 3,09 [1,09; 8,72]; $p=0,034$; Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 2,27 [1,24; 4,17]; $p=0,008$). In der Studie SIROCCO lieferte die entsprechende Analyse einen numerischen Vorteil von Benralizumab gegenüber der zVT (65,0% vs. 49,1%). Die entsprechende Auswertung in der Studie ZONDA belegte wiederum den Vorteil von Benralizumab gegenüber der zVT (OR [95%-KI]: 2,08 [1,01; 4,32]; $p=0,048$). In der Studie CALIMA zeigte sich in der *Responder*-Analyse dass, Patienten im Benralizumab-Arm im Vergleich zum zVT-Arm signifikant häufiger zum Behandlungsende eine gute Asthmakontrolle erreicht haben (OR [95%-KI]: 4,12 [1,13; 14,99]; $p=0,032$). Die Ergebnisse in der Studie SIROCCO und im Rahmen der Meta-Analyse zeigten einen numerischen Vorteil zugunsten Benralizumabs gegenüber der zVT. Die Ergebnisse der Studie ZONDA bekräftigen mit einem statistisch signifikanten Ergebnis zugunsten von Benralizumab (OR [95%-KI]: 4,48 [1,61; 12,49]; $p=0,004$) zusätzlich, dass in der Gesamtschau unter Therapie mit Benralizumab mehr Patienten zum Behandlungsende eine gute Asthmakontrolle erreichen konnten als Patienten unter Therapie mit der zVT (Tabelle 4-55, Tabelle 4-60).

Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)

Für die Studie CALIMA zeigte sich für Patienten unter Behandlung mit Benralizumab statistisch signifikant eine beinahe fünfmal höhere Wahrscheinlichkeit im betrachteten Behandlungszeitraum eine gute und dauerhafte Asthmakontrolle zu erreichen (HR [95%-KI]: 4,95 [1,55; 15,74]; $p=0,007$). Der gleichgerichtete Unterschied zwischen Benralizumab-Arm und zVT-Arm war auch in der Meta-Analyse statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 2,28 [1,20; 4,32]; $p=0,012$). In der Studie SIROCCO ergab sich in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer, über den Behandlungszeitraum hinweg, dauerhaften Asthmakontrolle ein numerischer Vorteil zugunsten von Benralizumab Vergleich zur zVT. Die Ergebnisse der Studie ZONDA stützen die insgesamt abzuleitende Aussage, dass unter einer Behandlung mit Benralizumab eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht eine schnelle und dauerhaft gute Asthmakontrolle zu erreichen als unter Behandlung mit der zVT (HR [95%-KI]: 4,18 [1,80; 9,72]; $p<0,001$; Tabelle 4-57, Tabelle 4-61).

Asthmakontrolle anhand ACQ-6

Der Endpunkt *Asthmakontrolle anhand ACQ-6* wurde in den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA erhoben. Es wurden Ergebnisse bzgl.

- Veränderung des ACQ-6 zur Baseline
- *Responder*-Analysen: Verbesserung des ACQ-6
 - Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6
 - Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 $\leq 0,75$)
 - Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$)

dargestellt. Diese dienen zur Unterstützung der entsprechenden Auswertungen auf Basis des ACQ-5. Die Ergebnisse aus den Studien SIROCCO und CALIMA wurden meta-analytisch zusammengefasst.

Veränderung des ACQ-6 zur Baseline

Für die Studie CALIMA und die Meta-Analyse wurde hinsichtlich der Verbesserung der Asthmakontrolle zur Baseline anhand ACQ-6 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Benralizumab festgestellt (CALIMA: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,79 [-1,24; -0,33]; $p < 0,001$; Meta-Analyse: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,51 [-0,81; -0,20]; $p = 0,001$). In der Studie SIROCCO zeigte sich bzgl. der Veränderung des ACQ-6 Scores zur Baseline ein numerischer Vorteil für Patienten im Benralizumab-Arm. Eine signifikant verbesserte Asthmakontrolle von Studienpatienten, die Benralizumab erhielten, wurde auch in der Studie ZONDA (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,58 [-0,91; -0,25]; $p < 0,001$) dokumentiert (Tabelle 4-64, Tabelle 4-70).

*Responder-Analysen: Verbesserung des ACQ-6**Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6*

In der Studie CALIMA und im Rahmen der Meta-Analyse wurde für den Anteil von Patienten, welche eine Verbesserung des ACQ-6 Scores von $\geq 0,5$ Punkten (MCID) erreichten, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten des Benralizumab-Arms gezeigt (CALIMA: OR [95%-KI]: 3,91 [1,36; 11,22]; $p=0,011$; Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 2,52 [1,37; 4,64]; $p=0,003$). In der SIROCCO-Studie liefert die entsprechende Analyse einen numerischen Vorteil von Benralizumab gegenüber der zVT (63,3% vs. 47,3%). Die entsprechende Auswertung in der Studie ZONDA zeigte einen Hinweis auf diesen Vorteil von Benralizumab gegenüber der zVT (OR [95%-KI]: 1,68 [0,83; 3,41]; $p=0,148$). In der Studie CALIMA zeigte sich in der *Responder*-Analyse, dass Patienten im Benralizumab-Arm im Vergleich zum zVT-Arm signifikant häufiger zum Behandlungsende eine gute Asthmakontrolle erreicht haben (OR [95%-KI]: 4,61 [1,21; 17,60]; $p=0,025$). Im Rahmen der Meta-Analyse wurde dieser Vorteil von Benralizumab ebenfalls belegt (OR [95%-KI]: 2,17 [1,02; 4,62]; $p=0,044$). In der Studie SIROCCO lag ein numerischer Vorteil zugunsten Benralizumabs verglichen zu der zVT vor. Die Ergebnisse der Studie ZONDA bekräftigen mit einem statistisch signifikanten Ergebnis zugunsten von Benralizumab (OR [95%-KI]: 4,19 [1,56; 11,29]; $p=0,005$), dass in der Gesamtschau unter Therapie mit Benralizumab mehr Patienten zum Behandlungsende eine gute Asthmakontrolle erreichen konnten als Patienten unter Behandlung mit der zVT (Tabelle 4-66, Tabelle 4-71).

Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$)

Für die Studie CALIMA zeigte sich für die Patienten unter Behandlung mit Benralizumab statistisch signifikant eine fünfmal höhere Wahrscheinlichkeit im betrachteten Behandlungszeitraum eine dauerhaft gute Asthmakontrolle zu erreichen (HR [95%-KI]: 5,06 [1,59; 16,13]; $p=0,006$). Der gleichgerichtete Unterschied zwischen dem Benralizumab-Arm und dem zVT-Arm war auch in der Meta-Analyse statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 2,36 [1,26; 4,43]; $p=0,008$). In der Studie SIROCCO ergab sich in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit einer, über den Behandlungszeitraum hinweg, dauerhaften Asthmakontrolle ein numerischer Vorteil zugunsten von Benralizumab im Vergleich zur zVT. Die Ergebnisse der Studie ZONDA stützen die insgesamt abzuleitende Aussage, dass unter der Behandlung mit Benralizumab eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht eine schnelle und dauerhaft gute Asthmakontrolle zu erreichen als mit der zVT (HR [95%-KI]: 3,88 [1,74; 8,63]; $p<0,001$; Tabelle 4-68, Tabelle 4-72).

Asthmasymptome anhand Patiententagebuch

Zum Endpunkt *Asthmasymptome anhand Patiententagebuch* wurden in den Studien ZONDA SIROCCO und CALIMA Ergebnisse zu

- Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum
- Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline
- Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline
- Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma/-mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline

dargestellt. Zudem wurden die Ergebnisse aus den Studien SIROCCO und CALIMA meta-analytisch zusammengefasst.

Ein wichtiges therapeutisches Ziel einer *Add-On*-Erhaltungstherapie bei Patienten mit schwerem unzureichend kontrolliertem Asthma ist u.a. das Erreichen einer Symptomkontrolle bzw. die Beibehaltung bzw. Verbesserung der Symptomkontrolle bei Patienten, bei denen die Dosis der täglich notwendigen OCS-Erhaltungstherapie langsam reduziert wird [2, 3].

Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum

Die Evaluierung des Anteils symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum zeigte in der Studie CALIMA einen statistisch signifikanten Vorteil (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,19 [0,06; 0,32]; $p=0,006$) zugunsten einer Therapie mit Benralizumab. Die Meta-Analyse bestätigt, dass unter der Behandlung mit Benralizumab gegenüber der zVT ein größerer Anteil symptomfreier Tage pro Patient erreicht werden konnte (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,11 [0,01; 0,20]; $p=0,025$). Gleichgerichtete numerische Unterschiede, und damit zum Vorteil Benralizumabs, wurden in der Studie SIROCCO verzeichnet. Die Ergebnisse der Studie ZONDA bestätigen im Vergleich zur zVT den statistisch signifikant höheren Anteil symptomfreier Tage unter Benralizumab (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,13 [0,03; 0,22]; $p=0,012$). Es ist herauszustellen, dass der Anteil symptomfreier Tage pro Patient in den Benralizumab-Armen der Studien CALIMA (31% vs. 14% symptomfreie Tage) und ZONDA (24% vs. 14% symptomfreie Tage) ungefähr doppelt so hoch war, wie in den entsprechenden zVT-Armen (Tabelle 4-75, Tabelle 4-83).

Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline

Für die *Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline* wurde in der Studie CALIMA und in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Benralizumab gegenüber der zVT gezeigt (CALIMA: LSM-Differenz [95%-KI]: -2,00 [-3,25; -0,75]; p=0,002; Meta-Analyse: LSM-Differenz [95%-KI]: -1,32 [-2,23; -0,42]; p=0,004). Ein numerischer Vorteil Benralizumabs verglichen mit der zVT ging aus den Ergebnissen der Studie SIROCCO hervor. Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte die Studie ZONDA (LSM-Differenz [95%-KI]: -1,41 [-2,47; -0,35]; p=0,010). Zusammengefasst waren Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden, seltener auf Notfallmedikationen angewiesen und damit nach Protokoll seltener von akuten Asthmasymptomen betroffen als Patienten, welche die zVT erhielten (Tabelle 4-77, Tabelle 4-84).

Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline

In der Studie CALIMA zeigte sich bzgl. der Asthmasymptome (als *Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores*) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT. Dies traf sowohl auf die Auswertung des *Gesamtscores* (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,66 [-1,08; -0,24]; p=0,002), als auch jeweils des *Tagesscores* (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,42 [95%-KI: -0,65; -0,19]; p<0,001) oder des *Nachtscores* (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,28 [95%-KI: -0,49; -0,06]; p=0,011) zu. Die Meta-Analyse stützt die Aussage, dass sich die Asthmasymptome unter Behandlung mit Benralizumab stärker verringerten als bei den Patienten, welche die zVT erhielten. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Benralizumab sowohl im *Gesamt-* (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,36 [-0,65; -0,07]; p=0,014) als auch im *Tagesscores* (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,24 [-0,39; -0,08]; p=0,002). Bezogen auf die Asthmasymptome wurden in den Studien SIROCCO und ZONDA für den *Gesamtscore*, sowie aufgeteilt auf den jeweiligen *Tages- oder Nachtscore*, leichte numerische Vorteile für eine Behandlung mit Benralizumab, verglichen zu einer Behandlung mit der zVT, dokumentiert (Tabelle 4-79, Tabelle 4-85).

Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma/-mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline

In der Studie CALIMA wurde für die *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Benralizumab-Arms beobachtet (LSM-Differenz [95%-KI]: -0,12 [-0,25; -0,00]; p=0,047). Die weiteren Auswertungen (Studie SIROCCO, Meta-Analyse, Studie ZONDA) zu diesem Endpunkt ergaben keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Aussage konnte für die *Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma* studienübergreifend getroffen werden (Tabelle 4-81, Tabelle 4-86).

EQ-5D VAS

Zum Endpunkt *EQ-5D VAS* wurde in den Studien SIROCCO und CALIMA Ergebnisse zu

- Veränderung der *EQ-5D VAS* zur Baseline

dargestellt. Zudem wurden die Ergebnisse aus den Studien SIROCCO und CALIMA meta-analytisch zusammengefasst.

Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline

In den Studien SIROCCO und CALIMA zeigten die Ergebnisse der visuellen Analogskala zwar eine Verbesserung des Gesundheitszustandes der Studienteilnehmer beider Behandlungsgruppen, jedoch ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Diese numerische Verbesserung konnte auch im Rahmen der Meta-Analyse beobachtet werden, doch auch hier lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (Tabelle 4-89, Tabelle 4-90).

Lebensqualität

AQLQ(S)+12

Der *AQLQ(S)+12* wurde in den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA erhoben, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Asthma zu messen. Es wurden Ergebnisse bzgl.

- Veränderung des *AQLQ(S)+12* zur Baseline,
 - *Responder*-Analysen: Verbesserung des *AQLQ(S)+12*,
 - Anteil von Patienten mit Verbesserung des *AQLQ(S)+12* um $\geq 0,5$ (MCID)

dargestellt. Zudem wurden die Ergebnisse aus den Studien SIROCCO und CALIMA meta-analytisch zusammengefasst. Die Rücklaufquote der Fragebögen war im Verlauf aller Studien zu jedem Zeitpunkt als ausreichend hoch einzustufen (ZONDA >93%, SIROCCO >76% und CALIMA >85%) [67, 70, 74].

Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline

In der Studie CALIMA wurden sowohl für den *Gesamtscore* des AQLQ(S)+12 (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,73 [0,26; 1,21]; p=0,003), als auch für die einzelnen Domänen *Einschränkungen der Aktivität* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,68 [0,19; 1,17]; p=0,007), *Umwelteinflüsse* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,58 [0,04; 1,12]; p=0,036), *Emotionale Verfassung* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,80 [0,28; 1,32]; p=0,003) und *Symptome* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,80 [0,28; 1,31] p=0,003) des AQLQ(S)+12 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten Benralizumabs gezeigt. Die Aussage, dass eine Intervention mit Benralizumab sowohl in Bezug auf den *Gesamtscore* als auch auf alle Domänen zu einer statistisch signifikant höheren Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität führt, wird auch anhand der Ergebnisse der Meta-Analyse bestätigt. In der Meta-Analyse wurden für den *Gesamtscore* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,51 [0,18; 0,84]; p=0,003) und für die Domänen *Einschränkungen der Aktivität* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,42 [0,07; 0,76]; p=0,017), *Umwelteinflüsse* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,19 [-0,18; 0,55]; p=0,317), *Emotionale Verfassung* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,63 [0,25; 1,02]; p=0,001) sowie für *Symptome* (LSM-Differenz [95%-KI]: 0,61 [0,26; 0,97]; p<0,001) gleichgerichtete Unterschiede, d.h. zugunsten einer Behandlung mit Benralizumab, dokumentiert. Die Vorteile waren, mit Ausnahme der Domäne *Umwelteinflüsse*, statistisch signifikant. In der Studie SIROCCO konnten numerische Vorteile für die Behandlung mit Benralizumab sowohl bzgl. des *Gesamtscores* als auch bzgl. der einzelnen Domänen des Fragebogens, mit Ausnahme *Umwelteinflüsse*, dokumentiert werden. Weiter war in der Studie ZONDA die höhere Lebensqualitätssteigerung bei Patienten, die mit Benralizumab behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, welche die zVT erhielten, in allen Auswertungen des Fragebogens statistisch signifikant (LSM-Differenz [95%-KI]: *Gesamtscore*: 0,47 [0,15; 0,79]; p=0,004; *Einschränkungen der Aktivität*: 0,45 [0,12; 0,78]; p=0,007; *Umwelteinflüsse*: 0,48 [0,14; 0,82]; p=0,006; *Emotionale Verfassung* 0,40 [0,03; 0,77]; p=0,036; *Symptome*: 0,55 [0,20; 0,89]; p=0,002) (Tabelle 4-93, Tabelle 4-97).

Responder-Analysen: Verbesserung des AQLQ(S)+12

Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)

In den Studien SIROCCO und CALIMA zeigte sich bzgl. der *Responder*-Analyse nach MCID ($\geq 0,5$) ein numerischer Vorteil zugunsten des Benralizumab-Arms. Vergleichbare Resultate wurden in der Meta-Analyse erzielt. Auch in der Studie ZONDA erreichten numerisch mehr Patienten unter Therapie mit Benralizumab eine klinisch relevante Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität als Patienten des zVT-Arms. Jedoch wurde weder in den Studien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt (Tabelle 4-95, Tabelle 4-98).

PGIC

Zum Endpunkt *PGIC* wurden in den Studien SIROCCO und CALIMA Ergebnisse zu

- Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn

dargestellt. Zudem wurden die Ergebnisse aus den Studien SIROCCO und CALIMA meta-analytisch zusammengefasst.

Der *PGIC* Fragebogen ist geeignet, den Gesamtzustand des Asthmas anhand von sieben Kategorien (1=sehr stark verbessert bis 7=sehr stark verschlechtert) aus Patientensicht zu evaluieren. Dieser Endpunkt wurde den Studienprotokollen für die Studien SIROCCO und CALIMA nachträglich durch das Amendment 2 hinzugefügt [32, 33]. Aus diesem Grund wurde der *PGIC* nur für die Patienten erhoben, welche die Einverständniserklärung nach Amendment 2 am 23. April 2015 unterzeichnet hatten. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde auf eine Auswertung per *Responder*-Analyse verzichtet.

Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn

In der Studie CALIMA konnte für den Endpunkt *PGIC* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten des Benralizumab-Arms ($p=0,0161$) beobachtet werden. Hierbei schätzten Patienten im Benralizumab-Arm die Verbesserung ihres Asthmas zum Behandlungsende im Verhältnis zum zVT-Arm häufiger als eine starke (40,0% der Patienten) bis sehr starke (40% der Patienten) Verbesserung ein. Im zVT-Arm schätzten nur 4,3% der Patienten ihre Verbesserung als sehr stark bzw. 34,8% als stark verbessert ein. Ein vergleichbares Resultat konnte auch für die Ergebnisse der Meta-Analyse gezeigt werden. Hierbei wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten des Benralizumab-Arms ($p=0,0419$) beobachtet. Auch hier wurde ersichtlich, dass Patienten des Benralizumab-Arms die Verbesserung ihres Asthmas zum Behandlungsende im Verhältnis zum zVT-Arm häufiger als eine starke (40,6% der Patienten) bis sehr starke (28,1% der Patienten) Verbesserung einschätzten. Im zVT-Arm schätzten dagegen nur 3,0% der Patienten die Verbesserung des Asthmas als sehr stark und 39,4% der Patienten die Verbesserung als stark ein. In der Studie SIROCCO zeigte sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-101, Tabelle 4-102).

Verträglichkeit

Zur Bewertung der Verträglichkeit in den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA wurden Ergebnisse zu

- UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten,
- UE von besonderem Interesse,
- UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$ sowie
- UE, die zum Tod führten

dargestellt. Die Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA wurden zudem meta-analytisch zusammengefasst.

UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten

Konsistent über alle Auswertungen der Studie SIROCCO und CALIMA sowie deren Meta-Analyse und der Studie ZONDA konnte gezeigt werden, dass im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse eine Behandlung mit Benralizumab weder bei der Gesamtrate der UE, noch bei SUE oder UE, die zum Therapieabbruch führten, einer Behandlung mit der zVT statistisch signifikant unterlegen war (Tabelle 4-105, Tabelle 4-113).

UE von besonderem Interesse

Hinsichtlich der UE von besonderem Interesse ((1) Schwerwiegende Infektionen und parasitäre Erkrankungen, (2) Helmintheninfektion, (3) eine beliebige Hypersensitivität, (4) eine Hypersensitivität des Typs III, sowie (5) Neubildungen) konnten in den Studien SIROCCO und CALIMA sowie der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Auch für die Studie ZONDA konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede für die UE von besonderem Interesse gezeigt werden (Tabelle 4-107, Tabelle 4-113).

UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$

In der Studie SIROCCO konnte für *UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$* ein statistisch signifikanter Unterschied für die allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (OR [95%-KI]: 3,37 [1,20; 9,49]; $p=0,021$) zugunsten des zVT-Arms gezeigt werden. Für die Studie CALIMA zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei den *UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$* für die Erkrankungen des Nervensystems (OR [95%-KI]: 0,04 [0,00; 0,50]; $p=0,013$) zugunsten des Benralizumab-Arms. Für die Studie ZONDA wurden hingegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen für *UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$* für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (OR [95%-KI]: 0,45 [0,22; 0,91]; $p=0,027$) sowie die Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (OR [95%-KI]: 0,19 [0,08; 0,46]; $p<0,001$) zugunsten des Benralizumab-Arms beobachtet. Weitere statistisch signifikante Unterschiede konnten zwischen den Behandlungsgruppen bei mindestens 15 Vergleichen pro Studie nicht beobachtet werden. Aufgrund der starken Streuung der *unerwünschten Ereignisse nach Häufigkeit $\geq 3\%$* wurde von einer meta-analytischen Zusammenfassung abgesehen. In der Gesamtschau lässt sich erkennen, dass sich über die Studien nicht konsistent bzgl. der jeweils aufgetretenen *UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten (Tabelle 4-109).

UE, die zum Tod führten***UE, die zum Tod führten sowie Todesfälle aufgrund von UE nach Preferred Term***

In den Studien SIROCCO und CALIMA wurden für Todesfälle aufgrund von UE nach *Preferred Term* keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Da in den Studien SIROCCO und CALIMA keine Todesfälle berichtet wurden, wurde aufgrund der fehlenden Ereignisse keine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse durchgeführt. Auch für die Studie ZONDA wurde hierzu kein statistisch signifikanter Unterschied dokumentiert (Tabelle 4-111).

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen zeigen, dass für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte keine Modifikation des Behandlungseffektes durch die untersuchten Subgruppen vorliegt (vgl. 4.3.1.3.2). Dies bedeutet, dass der Behandlungseffekt von Benralizumab über die Subgruppen hinweg mit den Effekten der mITT-Population der Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA sowie der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien SIROCCO und CALIMA konsistent ist. Daher gelten alle Ergebnisse der Gesamtpopulation mit den zugehörigen Ableitungen des Zusatznutzens gleichermaßen für alle Patientensubgruppen, d.h. uneingeschränkt für die Zielpopulation.

Schlussfolgerung zu den Studienergebnissen

Benralizumab zeigt als *Add-On*-Erhaltungstherapie deutliche Vorteile gegenüber der zVT durch:

- Eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich der deutlichen Reduktion einer OCS-Erhaltungstherapie bei gleichzeitiger Symptomkontrolle. Durch jede OCS-Reduktion werden OCS-assoziierte Risiken und Nebenwirkungen minimiert. Dazu ist insbesondere hervorzuheben, dass Benralizumab im Vergleich zur zVT signifikant häufiger in der Lage ist, Patienten komplett von ihrer OCS-Erhaltungstherapie zu befreien.
- Eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich klinisch relevanter Verbesserungen der Asthmasymptome, insbesondere in Bezug auf eine wirkungsvolle Minimierung der Entstehung schwerer Asthmaexazerbationen, wodurch eine schwerwiegende Krankheitslast und ein teilweise lebensbedrohliches Symptom unter Kontrolle gebracht und damit verbundene zukünftige Risiken für weitere schwere Exazerbationen und zusätzlicher Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität im Krankheitsverlauf verringert werden.
- Einen positiven Einfluss auf die patientenberichtete und asthmabezogene Lebensqualität, bedingt durch die Verbesserungen der Asthmasymptomatik und Asthmakontrolle einschließlich der Minimierung von erheblichen OCS-assoziierten Risiken und Nebenwirkungen.

Außerdem ist hervorzuheben, dass die Therapie gut verträglich ist und keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für UE vorliegen.

In der Zusammenschau der Studienergebnisse trägt Benralizumab in der Patientenpopulation mit schwerem eosinophilem – und immer noch – unzureichend kontrolliertem Asthma sowohl durch eine effektive Symptomkontrolle – einschließlich der Minimierung der schwerwiegenden Krankheitslast durch schwere Exazerbationen – als auch durch die Minimierung asthmabezogener Risiken einschließlich erheblicher OCS-assoziierten Nebenwirkungen dazu bei, eine ganzheitliche Asthmakontrolle zu erreichen und damit ein gutes Asthmanagement zu ermöglichen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-180: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-181: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-182: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-183: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-184: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-185: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-186: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-187: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-188: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurden drei randomisierte, kontrollierte Studien (ZONDA, SIROCCO, CALIMA) herangezogen.

Die zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogene Patientenpopulation (mITT-Population) umfasst Patienten, die in der Versorgungsrealität für eine Therapie mit Benralizumab voraussichtlich infrage kommen (Patienten mit hochdosierten ICS plus LABA ggf. LAMA (Tiotropium) und/oder eine OCS-Erhaltungstherapie – je nach Schweregrad sogar in Kombination mit noch weiteren Erhaltungstherapien –) (Abschnitt 4.3.1.2.1: Zielpopulation gemäß deutscher Versorgungsrealität/mITT-Population). Bei dieser Patientenpopulation erfolgten bereits vor Studieneintritt patientenindividuelle Therapieeskalationen bis zur GINA-Stufe 5. Die in dieser höchsten GINA-Stufe relevantesten Therapieoptionen innerhalb der zVT (LAMA bzw. OCS) wurden in dieser Population bereits weitestgehend ausgeschöpft, so dass lediglich begrenzte weitere Therapieanpassungen möglich waren, die im Verlauf der Studien patientenindividuell erfolgt sind. Wie im Folgenden weiter ausgeführt, ermöglicht die im Dossier präsentierte Datenbasis basierend auf dieser mITT-Population deshalb den Vergleich von Benralizumab mit der vom G-BA definierten zVT (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1: Umsetzung der zVT).

Für die Analyse der Studie ZONDA wurde die mITT-Population herangezogen. Die mITT-Population umfasst alle Patienten der ITT-Population, bei denen Anforderungen bzgl. der Intervention sowie der Patientencharakteristika gemäß deutscher Zulassung erfüllt wurden. Zusätzlich wurden bei der Definition der mITT-Population nur Patienten berücksichtigt, die für eine Therapie mit Benralizumab im Sinne der Versorgungsrealität voraussichtlich infrage kommen. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ZONDA umfasst die mITT-Population ausschließlich Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma, bei denen eine OCS-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA-Schemas nötig ist, um den Zustand ihrer individuellen Symptomkontrolle zu erhalten. Zur Bewertung einer möglichen Verzerrung aufgrund von Protokollabweichungen im Studienverlauf wurde ein konservativer Ansatz gewählt, indem im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse Protokollabweicher aus der Analyse ausgeschlossen wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Für die Studien SIROCCO und CALIMA wurden ebenfalls die mITT-Populationen zur Auswertung der Daten herangezogen. Zusätzlich zu den Anforderungen bzgl. der Intervention sowie der Patientencharakteristika gemäß deutscher Zulassung, wurden bei der Definition der mITT-Population nur Patienten berücksichtigt, die für eine Therapie mit Benralizumab im Sinne der Versorgungsrealität voraussichtlich infrage kommen. Die mITT-Population umfasst daher jeweils die Patienten in der primären Studienpopulation (hochdosierte ICS/LABA, ≥ 300 Eosinophile/ μL), die zur Baseline zusätzlich zu ihrer Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS plus LABA bereits mindestens eine *Add-On*-Erhaltungstherapie gemäß Stufe 5 des GINA Schemas erhalten (LAMA (Tiotropium) und/oder OCS), sowie bei denen Anforderungen gemäß deutscher Zulassung erfüllt wurden.

Zudem erfolgte die Darstellung und Beschreibung der Ergebnisse einer Meta-Analyse, die auf Basis von IPD, die Ergebnisse der Studien SIROCCO und CALIMA zusammenfasst (Abschnitte 4.2.5.3 und 4.3.1).

Die zur Bewertung herangezogenen klinischen Studien wurden anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Abschnitte 4.2.4 und 4.2.5.1) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft. Die dazugehörigen Studiendokumente (Studienprotokolle, Studienberichte, SAP, Registerberichte für alle Studien und zusätzlich die Publikationen für die Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA) wurden als Bewertungsbasis zugrunde gelegt. Die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens relevanten Ergebnisse werden im Dossier dargestellt.

Evidenzstufe

Bei den drei zugrundeliegenden Studien handelt es sich um multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, kontrollierte dreiarmige Phase-III-Studien der Evidenzstufe 1b.

Studienqualität

Die Methodik entspricht den internationalen Standards der *Good Clinical Practice*. Die Zusammensetzung der Patientenpopulation in den Studien stimmt in Hinblick auf die Patientencharakteristika, wie z.B. Alter, Geschlecht und Komorbiditäten, mit der Zielpopulation in Deutschland überein (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1: Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext).

Das Verzerrungspotential wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene nach Prüfung der relevanten Verzerrungsaspekte für die Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA als niedrig eingestuft. Somit ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit* berücksichtigt. Zur Nutzendimension *Mortalität* wurden in den zugrundeliegenden Studien keine Effektivitätsvariablen erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen wurde im Rahmen der UE (Abschnitt 4.3.1) festgehalten.

Es wurden nur patientenrelevante Endpunkte für die Operationalisierung der Nutzendimensionen verwendet. Die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte sind in der Regel validiert. Zudem lassen die Erhebungsinstrumente der einzelnen Endpunkte klinisch relevante Aussagen zu (Abschnitt 4.2.5.2).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Schweres unzureichend kontrolliertes Asthma bedeutet, dass bei betroffenen Patienten trotz intensivierter Basistherapie keine anhaltende oder nur eine teilweise Symptomkontrolle ihrer schweren Asthmasymptomatik erreicht werden kann. Hierdurch werden betroffene Patienten stark belastet und in allen Lebensbereichen eingeschränkt. Außerdem bedeutet schweres unzureichend kontrolliertes Asthma oft, dass zukünftige Risiken der Asthmaerkrankung nicht ausreichend minimiert werden können oder sogar zusätzliche therapieassoziierte Risiken, bspw. in Form von medikamentenassoziierten Nebenwirkungen einer OCS-Erhaltungstherapie, die für das – evtl. sogar nur teilweise – Erreichen der Symptomkontrolle in Kauf genommen werden müssen (vgl. Modul 3).

Das zentrale therapeutische Ziel einer Erhaltungstherapie ist demnach eine ganzheitliche Asthmakontrolle, die aus zwei wesentlichen Komponenten besteht: (1) einer ausreichenden Symptomkontrolle und (2) einer effektiven Minimierung von zukünftigen asthmabezogenen Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen.

Benralizumab deckt den Bedarf an eine neue therapeutische Option zur Behandlung des schweren eosinophilen unzureichend kontrollierten Asthmas durch

(1) eine ausreichende Symptomkontrolle:

- Vermeidung schwerer Exazerbationen als schwerwiegende Krankheitslast,
- Symptomverbesserungen, d.h. jeder relevante positive Einfluss auf Häufigkeit und Schwere von Asthmasymptomen

und

(2) eine effektive Minimierung zukünftiger asthmabezogener Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen:

- Reduktion der täglichen OCS-Dosis bzw. vollständiges Absetzen einer OCS-Erhaltungstherapie bei gleichzeitiger Symptomkontrolle,
- Vermeidung schwerer Exazerbationen als Risikofaktor für weitere Exazerbationen und zusätzliche Risikofaktoren, welche eine erhöhte Mortalität im Krankheitsverlauf begünstigen,
- Reduktion des Einsatzes von Notfallmedikation als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität im Krankheitsverlauf,

und adressiert damit erfolgreich beide Komponenten einer ganzheitlichen Asthmakontrolle.

Im Folgenden wird die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit* dargestellt. Die für die *Mortalität*, *Morbidität*, *Lebensqualität* und *Verträglichkeit* erhobenen Endpunkte sind in Tabelle 4-189 und die Zusammenfassung der Ergebnisse mit dazugehörigem Ausmaß des Zusatznutzens ist in Tabelle 4-190 dargestellt.

Tabelle 4-189: Übersicht der im Dossier dargestellten Endpunkte pro Studie

Nutzendimension	Endpunkte
ZONDA	
<i>Mortalität</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht erhoben; Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension <i>Verträglichkeit</i> adressiert
<i>Morbidität</i>	<ul style="list-style-type: none"> • OCS-Dosisreduktion <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis</i> <ul style="list-style-type: none"> - Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle - Kategorisierung der prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle ○ <i>Absolute Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle</i> ○ <i>Anteil Patienten mit:</i> <ul style="list-style-type: none"> - 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle - $\geq 50\%$iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle ○ <i>OCS-Reduktion unter Cushing-Schwelle (tägliche Dosis $\leq 5,0$ mg) bei gleichzeitiger Asthmakontrolle</i> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg - Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg bei gleichzeitiger Asthmakontrolle - Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle • Exazerbationen <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Anteil Patienten mit:</i> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung) - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung) ○ <i>Jährliche Exazerbationsraten:</i> <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung ○ <i>Zeit bis zur ersten Exazerbation:</i> <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung • Asthmakontrolle anhand ACQ-5 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des ACQ-5 zur Baseline</i> ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID)</i>

Nutzendimension	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-5 \leq 0,75$) ○ Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle ($ACQ-5 \leq 0,75$) ● Asthmakontrolle anhand ACQ-6 <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des ACQ-6 zur Baseline ○ Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID) ○ Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma ($ACQ-6 \leq 0,75$) ○ Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle ($ACQ-6 \leq 0,75$) ● Asthmasymptome anhand Patiententagebuch <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum ○ Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline ○ Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline ○ Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline ○ Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline
Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> ● AQLQ(S)+12 <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtscore - Einschränkungen der Aktivität - Umwelteinflüsse - Emotionale Verfassung - Symptome ○ Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> ● Verträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ UE ○ SUE ○ UE, die zum Therapieabbruch führten ○ UE von besonderem Interesse ○ UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$ ○ UE, die zum Tod führten
SIROCCO/CALIMA	
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> ● Nicht erhoben; Todesfälle werden im Rahmen der Nutzendimension <i>Verträglichkeit</i> adressiert
Morbidity	<ul style="list-style-type: none"> ● Exazerbationen <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung) - ≥ 1 Exazerbation (definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung) ○ Jährliche Exazerbationsraten: <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung

Nutzendimension	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung ○ <i>Zeit bis zur ersten Exazerbation:</i> <ul style="list-style-type: none"> - definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Hospitalisierung - ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme - ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung ● Asthmakontrolle anhand ACQ-5 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des ACQ-5 zur Baseline</i> ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID)</i> ○ <i>Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$)</i> ○ <i>Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$)</i> ● Asthmakontrolle anhand ACQ-6 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des ACQ-6 zur Baseline</i> ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID)</i> ○ <i>Anteil Patienten mit gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 $\leq 0,75$)</i> ○ <i>Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthmakontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$)</i> ● Asthmasymptome anhand Patiententagebuch <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum</i> ○ <i>Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline</i> ○ <i>Veränderung des Gesamt-, Tages- und Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline</i> ○ <i>Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline</i> ○ <i>Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline</i> ● EQ-5D VAS <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline</i>
<i>Lebensqualität</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● AQLQ(S)+12 <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline</i> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtscore - Einschränkungen der Aktivität - Umwelteinflüsse - Emotionale Verfassung - Symptome ○ <i>Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um $\geq 0,5$ (MCID)</i> ● PGIC <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn</i>
<i>Verträglichkeit</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● Verträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>UE</i> ○ <i>SUE</i>

Nutzendimension	Endpunkte
	<ul style="list-style-type: none"> ○ <i>UE, die zum Therapieabbruch führten</i> ○ <i>UE von besonderem Interesse</i> ○ <i>UE (SOC) nach Häufigkeit $\geq 3\%$</i> ○ <i>UE, die zum Tod führten</i>
<p>ACQ-5/6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5/6 Einzelangaben; AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); EQ-5D: EuroQol-5D; OCS: orales Kortikosteroid; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

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

Tabelle 4-190: Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Morbidität						
OCS-Dosisreduktion						
Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthma-kontrolle zur Baseline ^b	Hodges-Lehmann-Schätzer der medianen Differenz	37,50 [20,80; 50,00]; <0,001	-	-	-	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kategorisierung der prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle ^c	<i>Proportional Odds Ratio</i>	4,00 [2,15; 7,43]; <0,001	-	-	-	
Absolute Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg) bei gleichzeitiger Asthma-kontrolle ^d	LSM-Differenz	5,02 [2,90; 7,13]; <0,001	-	-	-	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Anteil Patienten mit 100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthma- kontrolle ^e	<i>Odds Ratio</i>	4,51 [1,57; 12,94]; 0,005	-	-	-	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
100%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthma- kontrolle (Patientenpool mit OCS-Dosis ≤12,5 mg zur Baseline) ^e	<i>Odds Ratio</i>	4,57 [1,61; 12,96]; 0,004	-	-	-	
Anteil Patienten mit ≥50%iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthma- kontrolle ^e	<i>Odds Ratio</i>	3,24 [1,64; 6,38]; <0,001	-	-	-	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit finaler täglicher OCS-Dosis ≤5,0 mg ^e	<i>Odds Ratio</i>	3,23 [1,57; 6,67]; 0,001	-	-	-	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis ≤5,0 mg bei gleichzeitiger Asthma- kontrolle ^f	<i>Hazard Ratio</i>	2,79 [1,67; 4,65]; <0,001	-	-	-	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing-Schwelle ^g	LSM-Differenz	35,80 [17,42; 54,18]; <0,001	-	-	-	
Exazerbationen						
Anteil Patienten mit ≥1 Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ^e definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ^e	<i>Odds Ratio</i>	0,23 [0,11; 0,49]; <0,001	0,25 [0,11; 0,60]; 0,002	0,18 [0,07; 0,50]; <0,001	0,22 [0,12; 0,40]; <0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		0,08 [0,01; 0,75]; 0,027	0,51 [0,12; 2,10]; 0,351	n.b.; n.b.	0,79 [0,29; 2,12]; 0,640	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Jährliche Exazerbationsraten definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ^h definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ^h ausschließlich definiert durch Hospitalisierung ^h ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme ^h ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung ^h	Rate Ratio	0,29 [0,17; 0,51]; <0,001	0,28 [0,16; 0,50]; <0,001	0,48 [0,27; 0,87]; 0,015	0,34 [0,23; 0,52]; <0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		0,07 [0,01; 0,61]; 0,016	0,20 [0,04; 0,92]; 0,039	n.b.; n.b.	0,49 [0,18; 1,38]; 0,178	
		0,08 [0,01; 0,96]; 0,047	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	0,44 [0,14; 1,33]; 0,145	
		n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	
		0,35 [0,19; 0,63]; <0,001	0,27 [0,14; 0,50]; <0,001	0,42 [0,23; 0,78]; 0,006	0,32 [0,21; 0,49]; <0,001	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Zeit bis zur ersten Exazerbation definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ^f definiert durch Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung ^f ausschließlich definiert durch Hospitalisierung ^f ausschließlich definiert durch Besuch der Notaufnahme ^f ausschließlich definiert durch OCS-Stoßbehandlung ^f	<i>Hazard Ratio</i>	0,32 [0,18; 0,59]; <0,001	0,36 [0,20; 0,64]; <0,001	0,40 [0,22; 0,74]; 0,004	0,34 [0,22; 0,51]; <0,001	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		0,11 [0,01; 0,88]; 0,038	0,56 [0,16; 1,90]; 0,349	3,74 [0,73; 19,19]; 0,114	0,90 [0,36; 2,25]; 0,821	
		0,15 [0,02; 1,32]; 0,088	0,19 [0,04; 1,02]; 0,053	6,35 [0,97; 41,48]; 0,053	0,76 [0,27; 2,12]; 0,594	
		n.b.; n.b.	0,49 [0,08; 3,26]; 0,465	n.b.; n.b.	0,45 [0,08; 2,56]; 0,368	
		0,36 [0,20; 0,67]; 0,001	0,30 [0,16; 0,57]; <0,001	0,36 [0,19; 0,69]; 0,002	0,30 [0,19; 0,47]; <0,001	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Asthmakontrolle anhand ACQ-5						
Veränderung des ACQ-5 zur Baseline ^g	LSM-Differenz	-0,61 [-0,96; -0,27]; <0,001	-0,19 [-0,62; 0,24]; 0,389	-0,75 [-1,25; -0,24]; 0,004	-0,49 [-0,82; -0,17]; 0,003	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-5 um $\geq 0,5$ (MCID) ^e gut kontrolliertem Asthma (ACQ-5 $\leq 0,75$) ^e	<i>Odds Ratio</i>	2,08 [1,01; 4,32]; 0,048	2,18 [0,94; 5,06]; 0,069	3,09 [1,09; 8,72]; 0,034	2,27 [1,24; 4,17]; 0,008	
Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthma- kontrolle (ACQ-5 $\leq 0,75$) ^f	<i>Hazard Ratio</i>	4,18 [1,80; 9,72]; <0,001	1,37 [0,60; 3,12]; 0,452	4,95 [1,55; 15,74]; 0,007	2,28 [1,20; 4,32]; 0,012	
Asthmakontrolle anhand ACQ-6						
Veränderung des ACQ-6 zur Baseline ^g	LSM-Differenz	-0,58 [-0,91; -0,25]; <0,001	-0,19 [-0,60; 0,21]; 0,352	-0,79 [-1,24; -0,33]; <0,001	-0,51 [-0,81; -0,20]; 0,001	Ergebnisse des ACQ-6 unterstützen den Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen des ACQ-5
Anteil Patienten mit Verbesserung des ACQ-6 um $\geq 0,5$ (MCID) ^e gut kontrolliertem Asthma (ACQ-6 $\leq 0,75$) ^e	<i>Odds Ratio</i>	1,68 [0,83; 3,41]; 0,148	2,24 [0,98; 5,12]; 0,057	3,91 [1,36; 11,22]; 0,011	2,52 [1,37; 4,64]; 0,003	
Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthma- kontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$) ^f	<i>Hazard Ratio</i>	4,19 [1,56; 11,29]; 0,005	1,39 [0,52; 3,74]; 0,513	4,61 [1,21; 17,60]; 0,025	2,17 [1,02; 4,62]; 0,044	
Zeit bis zum Erreichen einer guten Asthma- kontrolle (ACQ-6 $\leq 0,75$) ^f	<i>Hazard Ratio</i>	3,88 [1,74; 8,63]; <0,001	1,53 [0,68; 3,46]; 0,303	5,06 [1,59; 16,13]; 0,006	2,36 [1,26; 4,43]; 0,008	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Asthmasymptome anhand Patiententagebuch						
Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behand- lungszeitraum ^g	LSM-Differenz	0,13 [0,03; 0,22]; 0,012	0,05 [-0,08; 0,17]; 0,445	0,19 [0,06; 0,32]; 0,006	0,11 [0,01; 0,20]; 0,025	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Veränderung des Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline ⁱ	LSM-Differenz	-1,41 [-2,47; -0,35]; 0,010	-0,57 [-1,86; 0,73]; 0,391	-2,00 [-3,25; -0,75]; 0,002	-1,32 [-2,23; -0,42]; 0,004	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Veränderung des Gesamtscores der Asthmasymptome zur Baseline ⁱ	LSM-Differenz	-0,18 [-0,51; 0,15]; 0,281	-0,14 [-0,57; 0,29]; 0,514	-0,66 [-1,08; -0,24]; 0,002	-0,36 [-0,65; -0,07]; 0,014	Ergebnisse des Asthma- symptom-Scores unterstützen den Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen des ACQ-5
Tagesscores der Asthmasymptome zur Baseline ⁱ		-0,12 [-0,29; 0,06]; 0,182	-0,11 [-0,33; 0,11]; 0,320	-0,42 [-0,65; -0,19]; <0,001	-0,24 [-0,39; -0,08]; 0,002	
Nachtscores der Asthmasymptome zur Baseline ⁱ		-0,06 [-0,23; 0,11]; 0,458	-0,03 [-0,25; 0,18]; 0,750	-0,28 [-0,49; -0,06]; 0,011	-0,14 [-0,29; 0,00]; 0,054	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Veränderung des Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma zur Baseline ⁱ Anteils von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma mit gleichzeitig notwendigem Einsatz von Notfallmedikation zur Baseline ⁱ	LSM-Differenz	-0,02 [-0,12; 0,07]; 0,669	0,01 [-0,11; 0,12]; 0,881	-0,06 [-0,20; 0,09]; 0,437	-0,02 [-0,10; 0,07]; 0,715	Kein Zusatznutzen ableitbar
		-0,01 [-0,11; 0,08]; 0,752	0,07 [-0,03; 0,17]; 0,181	-0,12 [-0,25; -0,00]; 0,047	-0,02 [-0,09; 0,06]; 0,687	
EQ-5D VAS						
Veränderung der EQ-5D VAS zur Baseline ⁱ	LSM-Differenz	-	0,99 [-6,70; 8,68]; 0,801	7,05 [-0,28; 14,37]; 0,060	3,57 [-1,76; 8,89]; 0,189	Kein Zusatznutzen ableitbar

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Lebensqualität						
AQLQ(S)+12						
Veränderung des AQLQ(S)+12 zur Baseline Gesamtscore ⁱ	LSM-Differenz	0,47 [0,15; 0,79]; 0,004	0,23 [-0,23; 0,69]; 0,321	0,73 [0,26; 1,21]; 0,003	0,51 [0,18; 0,84]; 0,003	Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen
Veränderungen der AQLQ(S)+12 Kategorien zur Baseline						
Einschränkungen der Aktivität ⁱ	LSM-Differenz	0,45 [0,12; 0,78]; 0,007	0,16 [-0,32; 0,64]; 0,520	0,68 [0,19; 1,17]; 0,007	0,42 [0,07; 0,76]; 0,017	
Umwelteinflüsse ⁱ		0,48 [0,14; 0,82]; 0,006	-0,08 [-0,58; 0,43]; 0,756	0,58 [0,04; 1,12]; 0,036	0,19 [-0,18; 0,55]; 0,317	
Emotionale Verfassung ⁱ		0,40 [0,03; 0,77]; 0,036	0,42 [-0,13; 0,98]; 0,136	0,80 [0,28; 1,32]; 0,003	0,63 [0,25; 1,02]; 0,001	
Symptome ⁱ		0,55 [0,20; 0,89]; 0,002	0,31 [-0,17; 0,80]; 0,206	0,80 [0,28; 1,31]; 0,003	0,61 [0,26; 0,97]; <0,001	
Anteil Patienten mit Verbesserung des AQLQ(S)+12 um ≥0,5 (MCID) ^e	<i>Odds Ratio</i>	1,83 [0,90; 3,73]; 0,094	1,58 [0,68; 3,68]; 0,288	1,84 [0,69; 4,91]; 0,222	1,53 [0,83; 2,82]; 0,171	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
PGIC						
Veränderung des gesundheitlichen Gesamtzustandes des Asthmas im Vergleich zum Behandlungsbeginn ^k	p-Wert der Differenz- annahme	-	1,0000	0,0161	0,0419	Ergebnisse des PGIC unterstützen den Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen des AQLQ(S)+12

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
Verträglichkeit						
UE ^e	<i>Odds Ratio</i>	0,51 [0,21;1,23]; 0,135	0,78 [0,24;2,54]; 0,676	n.b.; n.b.	1,09 [0,46; 2,57]; 0,848	Kein Nachteil
SUE ^e	<i>Odds Ratio</i>	0,42 [0,15; 1,15]; 0,091	0,72 [0,27; 1,88]; 0,499	2,45 [0,62; 9,68]; 0,202	0,91 [0,44; 1,91]; 0,812	
UE, die zum Therapieabbruch führten ^e	<i>Odds Ratio</i>	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	n.b.; n.b.	
UE, die zum Tod führten: Todesfälle aufgrund von UE insgesamt sowie Todesfälle aufgrund von UE nach <i>Preferred Term</i> ^e Insgesamt ^e aufgrund von kardialen Erkrankungen/akuter Herzinsuffizienz ^e aufgrund von Infektionen und parasitäre Erkran- kungen/Pneumonie unbekanntem Typs ^e	<i>Odds Ratio</i>	n.b.; n.b. n.b.; n.b. n.b.; n.b.	n.b.; n.b. - -	n.b.; n.b. - -	n.b.; n.b. - -	

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

Endpunkte	Ereignis/ Effektschätzer	Ereignis/Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (Benra 30 mg Q8W vs. zVT)				Beleglage und Ausmaß des Zusatznutzens
		ZONDA ^a	SIROCCO	CALIMA	Meta-Analyse (SIROCCO/ CALIMA)	
<p>a: Es werden die Ergebnisse der Hauptanalyse aufgeführt.</p> <p>b: Dargestellt ist das Ergebnis der Berechnung der Differenzannahme inkl. KI und p-Wert. Die Analyse beruht auf einem <i>Wilcoxon-Rank-Sum-Test</i>.</p> <p>c: <i>Proportional Odds Ratio</i> inkl. KI und p-Wert beruht auf einem <i>Proportional-Odds</i>-Modell.</p> <p>d: Dargestellt ist das Ergebnis der Berechnung der LSM-Differenz der absoluten Veränderung (mg) zur Baseline inkl. KI und p-Wert. Die Analyse beruht auf einer ANCOVA-Analyse.</p> <p>e: Als Effektmaß ist das <i>Odds Ratio</i> inkl. KI und p-Wert aufgeführt. Weitere Effektmaße (Relatives Risiko und absolute Risikodifferenz inkl. KI und p-Wert) sind dem Abschnitt 4.3.1.3 und Modul 5 zu entnehmen.</p> <p>f: Als Effektmaß ist das <i>Hazard Ratio</i> inkl. KI und p-Wert aufgeführt. Die Analyse beruht auf einem <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell.</p> <p>g: Als Effektmaß ist die LSM-Differenz inkl. KI und p-Wert. Die Analyse beruht auf einem OLS-Modell.</p> <p>h: Als Effektmaß ist das <i>Rate Ratio</i> (Benra 30 mg Q8W/zVT) inkl. KI und p-Wert aufgeführt. Die Analyse beruht auf einem negativ-binomialen Modell.</p> <p>i: Veränderung zur Baseline; als Effektmaß ist die LSM-Differenz inkl. KI und p-Wert aufgeführt. Die Analyse beruht auf einer MMRM-Analyse.</p> <p>k: p-Wert zur Testung der Differenzannahme mittels Exaktem Test nach Fisher.</p> <p>ACQ-5: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 5 Einzelangaben; ACQ-6: Fragebogen zur Asthmakontrolle mit 6 Einzelangaben; AQLQ(S)+12: standardisierter Fragebogen zur Lebensqualität bei Asthma (ab 12 Jahren); Benra: Benralizumab; EQ-5D: EuroQol-5D; KI: Konfidenzintervall; LSM: <i>Least Square Means</i>; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>; n.b.: nicht berechenbar; OCS: orales Kortikosteroid; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change</i>; Q8W: einmal alle 8 Wochen; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: [9-17]</p>						

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der definierten mITT-Population der relevanten Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA herangezogen (vgl. Abschnitt 4.3.1.2): Die mITT-Population entspricht der in der Versorgungsrealität relevanten Zielpopulation für Benralizumab und besteht aus Patienten, für die in der Krankheitsgeschichte bereits patientenindividuelle Therapieeskalationen bis zur Stufe 5 des GINA-Schemas erfolgten (Patienten, die zur Baseline eine *Add-On*-Erhaltungstherapie mit LAMA (Tiotropium) und/oder eine OCS-Erhaltungstherapie erhielten). Die in dieser höchsten GINA-Stufe relevantesten Therapieoptionen innerhalb der zVT (LAMA bzw. OCS) wurden in dieser Population bereits weitestgehend ausgeschöpft, so dass im Rahmen der zVT lediglich begrenzte Therapieanpassungen möglich waren, die im Verlauf der Studien patientenindividuell erfolgt sind. Damit ist innerhalb der mITT-Population die zVT adäquat adressiert.

In der Gesamtschau ergeben sich für Benralizumab im Vergleich zur zVT bei der im vorliegenden Nutzendossier betrachteten Zielpopulation – d.h. basierend auf der mITT-Population in den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA – die im Folgenden dargestellten Ergebnisse, die zur Beschreibung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene herangezogen werden.

Mortalität

Zur Nutzendimension *Mortalität* wurden in den zugrundeliegenden Studien keine Effektivitätsvariablen erhoben. Eine Dokumentation von Todesfällen erfolgt im Rahmen der Nutzendimension *Verträglichkeit*.

Morbidität

Durch die Behandlung mit Benralizumab soll als oberstes Therapieziel eine ganzheitliche Asthmakontrolle im Rahmen eines guten Asthmanagements erreicht werden. Eine ganzheitliche Asthmakontrolle besteht aus zwei wesentlichen Komponenten: (1) der Symptomkontrolle und (2) der Minimierung zukünftiger asthmabezogener Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen.

Vor allem Patienten mit schwerem eosinophilem und immer noch unzureichend kontrolliertem Asthma benötigen aufgrund ihrer erhöhten Krankheitslast, welche von Episoden von Luftnot, schwerem Husten, Keuchen, Engegefühl in der Brust bis zur Angst vor dem Ersticken geprägt ist [3], wirksame und gut verträgliche Therapieoptionen. Benralizumab stellt eine ebensolche neue Therapieoption für diese Patienten dar, indem Benralizumab zu einer ganzheitlichen Asthmakontrolle beiträgt.

Ein schwerwiegendes Ausmaß fehlender Symptomkontrolle ist die Exazerbation, d.h. eine plötzliche Verschlechterung der ohnehin schon schweren Symptomatik. Für viele Patienten ist zur – evtl. sogar nur teilweise erreichten – Symptomkontrolle eine OCS-Erhaltungstherapie notwendig, die mit erheblichen medikamentenassoziierten Nebenwirkungen, wie z.B. Sehverlust, Osteoporose und steroidinduzierter Diabetes, einhergeht [18, 19]. Eine Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Erhaltung der Symptomkontrolle ist für betroffene Patienten (Patienten unter OCS-Erhaltungstherapie: Studie ZONDA) somit von zentraler Bedeutung. Insbesondere eine OCS-Erhaltungstherapie vollständig zu vermeiden – und damit die kumulierenden Risiken für schwerwiegende OCS-assoziierte Nebenwirkungen und Folgeschäden –, stellt daher ein therapeutisches Ziel von besonderer Tragweite dar, welches mit anderen *Add-On*-Erhaltungstherapien im Anwendungsgebiet bisher nicht gezeigt werden konnte [30, 92, 93]:

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Endpunkte zur *OCS-Dosisreduktion* zeigen sich durch die unter Benralizumab erzielte erhebliche Reduktion der täglichen OCS-Dosis folgende deutliche Vorteile im Vergleich zur zVT:

- Prozentuale mediane Reduktion der täglichen OCS-Dosis um 75% (Benralizumab) im Gegensatz zu 25% (zVT) (Hodges-Lehmann-Schätzer der medianen Differenz [95%-KI]: 37,50 [20,80; 50,00]; $p < 0,001$),
- (fast) vollständige OCS-Reduktion von 90% bis 100% bei 37% der Patienten, im Gegensatz zu nur 12% (zVT) (*Proportional Odds Ratio* [95%-KI]: 4,00 [2,15; 7,43]; $p < 0,001$),
- im Mittel eine Reduktion der absoluten täglichen OCS-Dosis um 5,02 mg ([95%-KI: 2,90; 7,13]; $p < 0,001$),
- 4,51-fach erhöhte *Odds* OCS bei gleichzeitiger Asthmakontrolle komplett abzusetzen (entspricht einer 100%igen Reduktion der OCS-Dosis) (OR [95%-KI]: 4,51 [1,57; 12,94]; $p = 0,005$),
 - Patienten, die aufgrund ihrer Startdosis und des festen OCS-Titrationschemas überhaupt für eine 100%ige Reduktion infrage kamen (Patienten mit einer optimierten täglichen OCS-Dosis von $\leq 12,5$ mg zur Baseline), zeigten 4,57-fach erhöhte *Odds* OCS bei gleichzeitiger Asthmakontrolle komplett abzusetzen (OR [95%-KI]: 4,57 [1,61; 12,96]; $p = 0,004$),
- 3,24-fach erhöhte *Odds* die OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle um $\geq 50\%$ zu reduzieren (OR [95%-KI]: 3,24 [1,64; 6,38]; $p < 0,001$),
- 3,23-fach erhöhte *Odds* die tägliche OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle unterhalb die Cushing-Schwelle (7,5 mg Prednison/Prednisolon pro Tag) zu reduzieren (entspricht einer finalen täglichen OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg) (OR [95%-KI]: 3,23 [1,57; 6,67]; $p = 0,001$),

- eine 2,79-fach höhere Wahrscheinlichkeit im 28-wöchigen Behandlungszeitraum eine tägliche OCS-Dosis dauerhaft $\leq 5,0$ mg – d.h. mit einem Wert unterhalb der Cushing-Schwelle von 7,5 mg – bei gleichzeitiger Asthmakontrolle zu erreichen (HR [95%-KI]: 2,79 [1,67; 4,65]; $p < 0,001$) und
- rund 36 zusätzliche Tage mit einer täglichen OCS-Dosis unterhalb der Cushing-Schwelle von 7,5 mg (MWD [95%-KI]: 35,80 [17,42; 54,18]; $p < 0,001$).

Demzufolge ermöglicht eine Therapie mit Benralizumab für den Großteil der Patienten eine deutliche Reduktion ihrer täglichen OCS-Erhaltungsdosis, die auch von der EMA als klinisch relevant eingestuft wird [21]. Für einen großen Anteil der Patienten war zudem eine schnelle und nachhaltige Verringerung ihrer täglichen OCS-Dosis unterhalb der klinisch relevanten Cushing-Schwelle möglich. Hervorzuheben ist außerdem, dass mehr als die Hälfte der Patienten (52,4%), welche mit Benralizumab behandelt wurden und theoretisch im Studienverlauf ein vollständiges Absetzen der täglichen OCS-Gabe erreichen konnten, dieses Ziel im Rahmen der Studie ZONDA tatsächlich erreicht haben. Interimsanalysen zur Extensionsstudie BORA belegen darüber hinaus, dass die erzielte Reduktion der täglichen OCS-Dosis auch über den 28-wöchigen Behandlungszeitraum der Studie ZONDA hinaus anhält und bei längerem Behandlungszeitraum eine weitere Reduktion möglich sein kann [8]. Da im Rahmen des Studienprotokolls eine OCS-Reduktion gemäß anerkannter Leitlinienempfehlungen [2, 3] nur dann durchgeführt wurde, wenn der Patienten gleichzeitig seine individuelle Symptomkontrolle erhalten konnte [20], bedeutet diese Reduktion für die betroffenen Patienten eine Verbesserung beider Komponenten einer guten Asthmakontrolle: einerseits die Erhaltung oder evtl. sogar Verbesserung der Symptomkontrolle und andererseits die Minimierung zukünftiger erheblicher OCS-assoziiertes Nebenwirkungen und Risiken [3].

Im Hinblick auf die Ergebnisse zur *100%igen Reduktion der täglichen OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle* kann für Patienten, die mit Benralizumab behandelt werden, eine in diesem Ausmaß bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens in Form einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender (OCS-assoziiertes) Nebenwirkungen erreicht werden. Demzufolge ergibt sich in der Zusammenschau für den *Anteil von Patienten mit 100%iger Reduktion der OCS-Dosis bei gleichzeitiger Asthmakontrolle* ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**. Für die weiteren Endpunkte zur *OCS-Dosisreduktion* (jeweils bei gleichzeitiger Asthmakontrolle: *Prozentuale mediane Reduktion zur Baseline der täglichen OCS Dosis, Kategorisierung der prozentualen OCS-Reduktion zur Baseline bei gleichzeitiger Asthmakontrolle, Absolute Reduktion der täglichen OCS-Dosis (mg), Anteil Patienten mit $\geq 50\%$ iger Reduktion der täglichen OCS-Dosis, Anteil Patienten mit finaler täglicher OCS Dosis $\leq 5,0$ mg, Zeit bis zur täglichen OCS-Dosis $\leq 5,0$ mg, Kumulierte Anzahl von Tagen unter Cushing Schwelle*) zeigt Benralizumab eine deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens aufgrund der relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Dies rechtfertigt einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die im Rahmen der Studie ZONDA durchgeführte OCS-Dosisreduktion bei gleichzeitiger Erhaltung des individuellen Zustandes der Asthmakontrolle spiegelt das Vorgehen in der Versorgungsrealität weitgehend wider und erlaubt damit einen validen Vergleich zwischen Benralizumab und der zVT auch über den Endpunkt *OCS-Dosisreduktion* hinaus (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Zusätzlich zu einer Minimierung OCS-assoziiertes Risiken und Nebenwirkungen bleibt die Verbesserung der Symptomkontrolle ein wichtiges Therapieziel einer Erhaltungstherapie. Sowohl Patienten mit schwerem Asthma, die unter OCS-Erhaltungstherapie als vermeintlich symptomkontrolliert gelten, als auch Patienten, die unter Erhaltungstherapie mit LAMA (Tiotropium) und/oder OCS-Erhaltungstherapie nicht zwingend als symptomkontrolliert gelten, leiden dabei regelmäßig unter wiederkehrenden und zum Teil schweren Exazerbationen und damit verbunden in besonderem Maße unter einer lebensbedrohlichen Symptomatik. Oft löst dabei eine mit Atemnot und schwerer, keuchender Atmung verbundene Dyspnoe große innere Unruhe und ausgeprägte Angstgefühle, bis hin zu Todesangst und starkem psychischen Stress aus [3, 22, 23]. Entsprechend sind Exazerbationen besonders gefürchtet und neben der ohnehin schon schweren täglichen Symptomatik häufig mit zusätzlichen Belastungen, wie OCS-Stoßbehandlungen, Besuch in der Notaufnahme oder Hospitalisierungen, verbunden. Die Reduktion von schweren Exazerbationen führt dementsprechend zu einer Verringerung einer schwerwiegenden Krankheitslast beim Patienten.

Bei Betrachtung der Daten zu den Endpunkten im Hinblick auf *Exazerbationen* zeigen sich folgende deutliche Vorteile der Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT:

- ein deutlich geringerer Anteil von Patienten erlitt mindestens eine schwere Exazerbation (SIROCCO: OR [95%-KI]: 0,25 [0,11; 0,60]; $p=0,002$; CALIMA: OR [95%-KI]: 0,18 [0,07; 0,50]; $p<0,001$; Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 0,22 [0,12; 0,40]; $p<0,001$; ZONDA: OR [95%-KI]: 0,23 [0,11; 0,49]; $p<0,001$),
- die jährliche Rate schwerer Exazerbationen konnte um bis zu 72% reduziert werden (SIROCCO: *Rate Ratio* [95%-KI]: 0,28 [0,16; 0,50]; $p<0,001$; CALIMA: *Rate Ratio* [95%-KI]: 0,48 [0,27; 0,87]; $p=0,015$; Meta-Analyse: *Rate Ratio* [95%-KI]: 0,34 [0,23; 0,52]; $p<0,001$; ZONDA: *Rate Ratio* [95%-KI]: 0,29 [0,17; 0,51]; $p<0,001$) und
- das Risiko für das Erleiden einer schweren Exazerbation im Behandlungszeitraum konnte um bis zu 68% reduziert werden (SIROCCO: HR [95%-KI]: 0,36 [0,20; 0,64]; $p<0,001$; CALIMA: HR [95%-KI]: 0,40 [0,22; 0,74]; $p=0,004$; Meta-Analyse: HR [95%-KI]: 0,34 [0,22; 0,51]; $p<0,001$; ZONDA: HR [95%-KI]: 0,32 [0,18; 0,59]; $p<0,001$).

Eine verbesserte Exazerbationskontrolle bedeutet, dass eine äußerst relevante und schwerwiegende Symptomatik abgeschwächt oder sogar kontrolliert wird. Gleichzeitig ist das Auftreten von Exazerbationen wichtigster Risikofaktor für das Auftreten weiterer Exazerbationen und weiterer, mit einer erhöhten Mortalität im Krankheitsverlauf einhergehenden, Risikofaktoren [2, 3]. Deshalb ist die Exazerbationskontrolle ein wichtiges therapeutisches Ziel einer effektiven *Add-On*-Erhaltungstherapie, durch welche nicht nur die Symptomkontrolle maßgeblich verbessert, sondern auch zukünftige asthmabezogene Risiken vermindert werden. Sowohl in den Exazerbationsstudien SIROCCO und CALIMA, als auch in der OCS-Reduktionsstudie ZONDA zeigen die Ergebnisse zur Reduktion schwerer Exazerbationen einen deutlichen Vorteil der Therapie mit Benralizumab gegenüber der zVT. Auch die EMA stuft in diesem Kontext die 70%ige Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate im Verlauf der Studie ZONDA als klinisch bedeutsam ein [21]. Da der Vorteil von Benralizumab im Hinblick auf die Endpunkte zu *Exazerbationen (definiert durch OCS-Stoßbehandlung, Besuch der Notaufnahme oder Hospitalisierung)* studienübergreifend in vergleichbarem Ausmaß auftrat, leitet sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ab.

Neben der Reduktion bzw. Vermeidung von OCS und der Reduktion von Exazerbationen tragen weitere Komponenten zu einer guten und ganzheitlichen Asthmakontrolle bei. Da betroffene Patienten unter täglichen Einschränkungen wie Luftnot, schwerem Husten, Keuchen und Engegefühl in der Brust leiden, die den Alltag maßgeblich bestimmen, spielt die Aufrechterhaltung bzw. die Verbesserung der Symptomkontrolle, d.h. jeder relevante positive Einfluss auf Häufigkeit und Schwere von allgemeinen täglichen Asthmasymptomen, eine wichtige Rolle. Dies gilt insbesondere, da eine unzureichend kontrollierte Asthmasymptomatik, vor allem in der Kombination mit einem eosinophilen Phänotyp, nicht nur akut eine Last für den betroffenen Patienten darstellt, sondern auch langfristig zu schwerwiegenden Einschränkungen – bspw. durch das Auslösen von Asthmaexazerbationen – führen kann [2, 3].

Bei Betrachtung der Daten zu den Endpunkten im Hinblick auf die *Asthmakontrolle* zeigten sich folgende Vorteile der Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT:

- eine bedeutsame Verbesserung der Asthmakontrolle im Vergleich zur Baseline anhand ACQ-5 (CALIMA: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,75 [-1,25; -0,24]; p=0,004; Meta-Analyse: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,49 [-0,82; -0,17]; p=0,003; ZONDA: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,61 [-0,96; -0,27]; p<0,001; SIROCCO: numerischer Vorteil für Benralizumab),
- bis zu 3,09-fach erhöhte *Odds*, das in der vorliegenden Patientenpopulation ambitionierte Behandlungsziel, einer klinisch relevanten Verbesserung der Asthmakontrolle anhand ACQ-5 mittels MCID zu erreichen (entspricht einer Verbesserung um $\geq 0,5$) (CALIMA: OR [95%-KI]: 3,09 [1,09; 8,72]; p=0,034; Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 2,27 [1,24; 4,17]; p=0,008; ZONDA: OR [95%-KI]: 2,08 [1,01; 4,32]; p=0,048; SIROCCO: numerischer Vorteil für Benralizumab),

- bis zu 4,48-fach erhöhte *Odds* zum Behandlungsende eine gute Asthmakontrolle zu erreichen ($ACQ-5 \leq 0,75$) (CALIMA: OR [95%-KI]: 4,12 [1,13; 14,99]; $p=0,032$; ZONDA: OR [95%-KI]: 4,48 [1,61; 12,49]; $p=0,004$, SIROCCO & Meta-Analyse: numerischer Vorteil für Benralizumab) und
- eine bis zu 4,95-fach höhere Wahrscheinlichkeit eine dauerhaft gute Asthmakontrolle ($ACQ-5 \leq 0,75$) zu erreichen (CALIMA: HR [95%-KI]: 4,95 [1,55; 15,74]; $p=0,012$; Meta-Analyse: HR [95%-KI]: 2,28 [1,20; 4,32]; $p=0,007$; ZONDA: HR [95%-KI]: 4,18 [1,80; 9,72]; $p<0,001$; SIROCCO: numerischer Vorteil für Benralizumab).

Der ACQ-6 kann als unterstützende Evidenz zum ACQ-5 herangezogen werden. Dieser betrachtet zusätzlich den Einsatz von Notfallmedikation, welcher – auch aufgrund der Assoziation mit erhöhter krankheitsbedingter Mortalität – einen wichtigen klinischen und patientenrelevanten Stellenwert bei der Bewertung der Asthmakontrolle einnimmt. In der Mehrheit der Fälle liefert der ACQ-6 vergleichbare Ergebnisse zum ACQ-5, sodass die Ergebnisse unterstützend für die Zusatznutzenableitung basierend auf dem ACQ-5 berücksichtigt werden können.

In der Gesamtschau betrachtet führt die Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT zu einer Verbesserung der Symptomkontrolle (*Asthmakontrolle gemessen anhand ACQ-5*). Die zusätzliche Auswertung des Einsatzes von Notfallmedikation innerhalb des ACQ-6 liefert weitere Hinweise auf die Wirksamkeit von Benralizumab und unterstützt die anhand ACQ-5 gemessene Verbesserung der Asthmakontrolle. Basierend auf diesen Ergebnissen lässt sich aufgrund der dokumentierten Verbesserungen von nicht in jedem Fall schwerwiegenden, aber den Patienten dennoch alltäglich sehr belastenden, Symptomen ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Zusätzlich zu der im Rahmen der Erhebung der Asthmakontrolle erfassten Symptomatik, kann die Morbidität durch Patiententagebücher für weitere, den Alltag des Patienten betreffende, Symptome bewertet werden.

Bei Betrachtung der Ergebnisse zu *Asthasymptomen anhand Patiententagebuch* zeigen sich folgende Vorteile der Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT:

- ein höherer Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum (CALIMA: LSM-Differenz [95%-KI]: 0,19 [0,06; 0,32]; $p=0,006$; Meta-Analyse: LSM-Differenz [95%-KI]: 0,11 [0,01; 0,20]; $p=0,025$; ZONDA: LSM-Differenz [95%-KI]: 0,13 [0,03; 0,22]; $p=0,012$; SIROCCO: numerischer Vorteil für Benralizumab),
- eine stärkere Verringerung des Auftretens von akuten Symptomen gezeigt anhand eines reduzierten Bedarfes an Notfallmedikation (CALIMA: LSM-Differenz [95%-KI]: -2,00 [-3,25; -0,75]; $p=0,002$; Meta-Analyse: LSM-Differenz [95%-KI]: -1,32 [-2,23; -0,42]; $p=0,004$; ZONDA: LSM-Differenz [95%-KI]: -1,41 [-2,47; -0,35]; $p=0,010$; SIROCCO: numerischer Vorteil für Benralizumab),

- eine Verbesserung der Asthmasymptome gemessen anhand der Veränderung zur Baseline des
 - Gesamtscores (CALIMA: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,66 [-1,08; -0,24]; p=0,002; Meta-Analyse: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,36 [-0,65; -0,07]; p=0,014; SIROCCO & ZONDA: numerischer Vorteil für Benralizumab)
 - Tagesscores (CALIMA: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,42 [-0,65; -0,19]; p<0,001; Meta-Analyse: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,24 [-0,39; -0,08]; p=0,002; SIROCCO & ZONDA: numerischer Vorteil für Benralizumab)
 - Nachtscores (CALIMA: LSM-Differenz [95%-KI]: -0,28 [-0,49; -0,06]; p=0,011; SIROCCO, Meta-Analyse & ZONDA: numerischer Vorteil für Benralizumab).

In der Gesamtschau kann durch die Behandlung mit Benralizumab eine Reduktion der allgemeinen Symptomatik erreicht und demnach erheblich zum Erreichen einer verbesserten Symptomkontrolle bei betroffenen Patienten beigetragen werden. Für den Anteil symptomfreier Tage pro Patient im Behandlungszeitraum sowie für die Verringerung des Auftretens von akuten Symptomen, gezeigt anhand eines reduzierten Einsatzes von Notfallmedikation zur Baseline, lässt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten. Da für den Gesamt-, Tages- und Nachtscore der Asthmasymptome keine definierte klinische Relevanzschwelle bekannt ist, wird auf Basis dieses Endpunktes kein Zusatznutzen abgeleitet. Die beobachteten Verbesserungen der Asthmasymptome werden jedoch als weitere Hinweise auf die klinische Wirksamkeit von Benralizumab zur Unterstützung der Zusatznutzenableitung herangezogen.

Lebensqualität

Zusätzlich zu den Endpunkten, die innerhalb der Nutzendimension *Morbidität* betrachtet wurden, ist die Nutzendimension *Lebensqualität* ein weiterer Baustein, um eine ganzheitliche Asthmakontrolle abzubilden und wird damit folglich im Sinne eines guten Asthmamanagements berücksichtigt.

Bei Betrachtung der Daten zum Endpunkt *AQLQ(S)+12* zeigen sich folgende Vorteile der Behandlung mit Benralizumab im Vergleich zur zVT:

- eine Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität im Vergleich zur Baseline (CALIMA: LSM-Differenz [95% KI]: 0,73 [0,26; 1,21]; p=0,003; Meta Analyse: LSM-Differenz [95% KI]: 0,51 [0,18; 0,84]; p=0,003; ZONDA: LSM-Differenz [95% KI]: 0,47 [0,15; 0,79]; p=0,004; SIROCCO: numerischer Vorteil für Benralizumab),
- eine Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität in den einzelnen Kategorien im Vergleich zur Baseline:
 - *Einschränkungen der Aktivität*: CALIMA: LSM-Differenz [95% KI]: 0,68 [0,19; 1,17]; p=0,007; Meta-Analyse: LSM-Differenz [95% KI]: 0,42 [0,07; 0,76]; p=0,017; ZONDA: LSM-Differenz [95% KI]: 0,45 [0,12; 0,78]; p=0,007; SIROCCO: numerischer Vorteil für Benralizumab

- *Umwelteinflüsse*: CALIMA: LSM-Differenz [95% KI]: 0,58 [0,04; 1,12]; p=0,036; ZONDA: LSM-Differenz [95% KI]: 0,48 [0,14; 0,82]; p=0,006
- *Emotionale Verfassung*: CALIMA: LSM-Differenz [95% KI]: 0,80 [0,28; 1,32]; p=0,003; Meta-Analyse: LSM-Differenz [95% KI]: 0,63 [0,25; 1,02]; p=0,001; ZONDA: LSM-Differenz [95% KI]: 0,40 [0,03; 0,77]; p=0,036; SIROCCO: numerischer Vorteil für Benralizumab
- *Symptome*: CALIMA: LSM-Differenz [95% KI]: 0,80 [0,28; 1,31]; p=0,003; Meta-Analyse: LSM-Differenz [95% KI]: 0,61 [0,26; 0,97]; p<0,001; ZONDA: LSM-Differenz [95% KI]: 0,55 [0,20; 0,89]; p=0,002; SIROCCO: numerischer Vorteil für Benralizumab
- eine Tendenz zu einem höheren Anteil von Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (Verbesserung um $\geq 0,5$ (MCID)) der asthmabezogenen Lebensqualität zum Behandlungsende (SIROCCO, CALIMA, Meta-Analyse & ZONDA: numerischer Vorteil für Benralizumab) – wobei zu berücksichtigen ist, dass das Erreichen einer MCID von $\geq 0,5$ Punkten beim Bestehen einer Hintergrundtherapie mit ICS/LABA als kaum erreichbar gilt [38] und daher im Bezug auf die hier betrachtete Studienpopulation ein ambitioniertes Behandlungsziel darstellt – sowie
- eine verstärkte patientenberichtete Verbesserung der asthmabezogenen Lebensqualität mittels PGIC (CALIMA: p=0,0161; Meta-Analyse: p=0,0419; SIROCCO: numerischer Vorteil für Benralizumab).

In der Gesamtschau betrachtet zeigt sich, dass Benralizumab die asthmabezogene Lebensqualität, gemessen mittels $AQLQ(S)+12$, in der Patientenpopulation mit schwerem eosinophilem unzureichend kontrolliertem Asthma verbessern konnte. Diese Beobachtung wird durch die patientenberichtete Verbesserung ihrer asthmabezogenen Lebensqualität mittels PGIC unterstützt. Basierend auf diesen Ergebnissen lässt sich ein **Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Verträglichkeit

Bezüglich des Endpunktes *Verträglichkeit* waren die Ergebnisse hinsichtlich der *UE* zwischen den Behandlungsgruppen studienübergreifend sowie im Rahmen der meta-analytischen Zusammenfassung vergleichbar (Tabelle 4-190). Dies gilt auch für *SUE* sowie für *UE, die zum Therapieabbruch oder zum Tod führten* (Tabelle 4-190). Auch wurden keine Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von *UE von besonderem Interesse* beobachtet. Zusammengefasst sprechen die Daten für ein gutes Verträglichkeitsprofil von Benralizumab. Damit ergibt sich hinsichtlich des Endpunktes *Verträglichkeit* **kein Nachteil**.

Gesamtbewertung des Zusatznutzens

Benralizumab zeigt als *Add-On*-Erhaltungstherapie im Vergleich zur zVT über die betrachteten Nutzendimensionen hinweg eine deutlich bessere Wirksamkeit. Die klinisch relevanten Vorteile von Benralizumab ermöglichen eine höhere Qualität der Symptomkontrolle – gezeigt anhand von Vorteilen bzgl. der Kontrolle von schweren Exazerbationen und anderen (täglichen) Symptomen, sowie direkt erhoben durch den ACQ-5 –. Darüber hinaus wird eine höhere Qualität der Symptomkontrolle und gleichzeitig eine Minimierung zukünftiger asthmabezogener Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen erreicht – gezeigt durch die Reduktion bzw. sogar Vermeidung einer mit erheblichen Nebenwirkungen assoziierten OCS-Erhaltungstherapie sowie anhand der besseren Exazerbationskontrolle –. Folglich adressiert eine Therapie mit Benralizumab beide Komponenten einer ganzheitlichen Asthmakontrolle. Zusätzlich ist hervorzuheben, dass die Therapie gut verträglich ist und keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für UE vorliegen.

Hierdurch deckt Benralizumab für Patienten mit schwerem eosinophilem unzureichend kontrolliertem Asthma trotz Erhaltungstherapie mit hochdosierten ICS und LABA den Bedarf für eine wirksamere und verträgliche *Add-On*-Erhaltungstherapie (vgl. Modul 3 Abschnitt 3.2.2).

Eine Behandlung mit Benralizumab bewirkt über eine Therapie mit der zVT hinaus, dass

- eine OCS-Erhaltungstherapie bei betroffenen Patienten unter Erhaltung des Zustandes der individuellen Symptomkontrolle effektiv reduziert bzw. sogar gänzlich vermieden werden kann. Durch diesen Effekt können die überwiegend erheblichen OCS-assoziierten Risiken und Nebenwirkungen wie z.B. Magengeschwüre, Sehverlust (Katarakt), adrenale Suppression, Gewichtszunahme, Stimmungsschwankungen, steroidinduzierter Diabetes und Osteoporose, welche zu Knochenbrüchen und Verformungen der Wirbelsäule und damit verbundenen Einschränkungen der Lebensqualität führen kann, minimiert oder gar verhindert werden. Dabei konnte mit Benralizumab als *Add-On*-Erhaltungstherapie erstmals ein vollständiges Absetzen einer OCS-Erhaltungstherapie gezeigt werden. Aus diesem Grund stellt die 100%ige OCS-Reduktion eine in diesem Ausmaß bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar [30, 92, 93].
- die Entstehung von schweren Exazerbationen – d.h. plötzlichen Verschlechterungen der ohnehin schon schweren Asthmasymptomatik – wirkungsvoll minimiert, eine damit einhergehende schwerwiegende Krankheitslast verringert und eine teilweise lebensbedrohliche und mit weiteren Risiken verbundene Symptomatik kontrolliert werden können.
- die allgemeine den Alltag der betroffenen Patienten belastende, Asthmasymptomatik verbessert bzw. kontrolliert wird.
- sich die Verbesserungen der allgemeinen (täglichen) Symptomatik und der ganzheitlichen Asthmakontrolle in einer besseren asthmabezogenen Lebensqualität äußern.

Dabei ist hervorzuheben, dass die Therapie gut verträglich ist und keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für UE vorliegen.

Insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der Beeinträchtigung des täglichen Lebens der betroffenen Patienten, ist in der Gesamtschau für Benralizumab als *Add-On*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter ICS plus LABA unzureichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zVT ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festzustellen (Tabelle 4-190). Benralizumab trägt in der Patientenpopulation mit schwerem eosinophilem – und immer noch – unzureichend kontrolliertem Asthma sowohl durch eine effektive Symptomkontrolle als auch durch die Minimierung asthmabezogener Risiken einschließlich medikamentenassoziierter Nebenwirkungen dazu bei, eine ganzheitliche Asthmakontrolle zu erreichen und damit ein gutes Asthmamanagement zu ermöglichen.

Aufgrund der Patientencharakteristika des im Rahmen dieses Nutzenbewertungsdossiers dargestellten Patientenkollektivs basierend auf den Studien ZONDA, SIROCCO und CALIMA und der Zielpopulation sowie des Designs der Studien wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse aus den Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1).

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 4-191: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<i>Add-On</i> -Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus langwirksamer Beta-Agonisten (LABA) unzureichend kontrolliert ist	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quellen
ZONDA	Studienbericht [67] Studienprotokoll [20] Nachberechnung [9-12, 14, 16, 76, 77] Publikation [68] Registerberichte: <i>clinicaltrials.gov</i> NCT02075255 [55] <i>ICTRP</i> NCT02075255 [56] <i>PharmNetBund</i> NCT02075255 [57] <i>clinicaltrialsregister.eu</i> NCT02075255 [58]
SIROCCO	Studienbericht [70] Studienprotokoll [32] Nachberechnung [10-17, 76, 77] Publikation [71, 72] Registerberichte: <i>clinicaltrials.gov</i> NCT01928771 [59] <i>ICTRP</i> NCT01928771 [60] <i>clinicaltrialsregister.eu</i> NCT01928771 [61]
CALIMA	Studienbericht [74] Studienprotokoll [33] Nachberechnung [10-17, 76, 77] Registerberichte: <i>clinicaltrials.gov</i> NCT01914757 [62] <i>ICTRP</i> NCT01914757 [63] <i>PharmNetBund</i> NCT01914757 [64] <i>clinicaltrialsregister.eu</i> NCT01914757 [65]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Fachinformation Fasenra® (Stand: Januar 2018). 2018.
2. Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criée C-P, Gappa M, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. AWMF online: Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) und Deutsche Atemwegsliga e.V. und unter Beteiligung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie; 2017.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Reslizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses – hier: Wirkstoff Reslizumab. 2017.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2017.
8. European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs Day 150 Joint CHMP and PRAC response assessment report - Procedure No. EMEA/H/C/4433. 2017.
9. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – OCS-Reduction Tables. 2017.
10. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – Asthma Exacerbation Tables. 2017.
11. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – ACQ-5 and ACQ-6 Tables. 2017.
12. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – Asthma Symptom Tables. 2017.

13. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – EQ-5D-5L Tables. 2017.
14. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – AQLQ Tables. 2017.
15. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – PGIC Tables. 2017.
16. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – Adverse Event Tables. 2017.
17. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – Forest Plots for IPD Meta-Analysis (SIROCCO & CALIMA). 2017.
18. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1488-95.
19. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med.* 2009;103(7):975-94.
20. AstraZeneca. Revised Clinical Study Protocol 2: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebocontrolled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) to Reduce Oral Corticosteroid Use in Patients with Uncontrolled Asthma on High Dose Inhaled Corticosteroid plus Long-acting β_2 Agonist and Chronic Oral Corticosteroid Therapy (ZONDA) - Edition Number 3.0. 2016.
21. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report - Fasenra - International non-proprietary name: benralizumab - Procedure No. EMEA/H/C/004433/0000. 2017.
22. Tran TN, Khattry DB, Ke X, Ward CK, Gossage D. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2014;113(1):19-24.
23. Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khattry DB, Gossage D, et al. High Blood Eosinophil Count Is a Risk Factor for Future Asthma Exacerbations in Adult Persistent Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2014;2(6):741-50.e4.
24. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
25. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(8):e1-37.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 07. August 2017). 2017.
27. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Sobel E, Eisner MD. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *Am J Epidemiol.* 2012;176(11):1014-24.
28. Zazzali JL, Broder MS, Omachi TA, Chang E, Sun GH, Raimundo K. Risk of corticosteroid-related adverse events in asthma patients with high oral corticosteroid use. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(4):268-74.
29. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. 2015.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2016.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 10. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Ergänzung der Anlage 9 (DMP Asthma bronchiale) und der Anlage 10 (Asthma bronchiale Dokumentation). 2017.
32. AstraZeneca. Revised Clinical Study Protocol: A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebocontrolled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) Added to High-dose Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β 2 Agonist in Patients with Uncontrolled Asthma (SIROCCO) - Edition Number 5.0. 2015.
33. AstraZeneca. Revised Clinical Study Protocol: A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebocontrolled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Asthmatic Adults and Adolescents Inadequately Controlled on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β 2 Agonist (CALIMA) - Edition Number 4.0. 2015.
34. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343-73.
35. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying ‘well-controlled’ and ‘not well-controlled’ asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respiratory Medicine.* 2006;100(4):616-21.
36. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999;14(4):902-7.
37. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med.* 2005;99(5):553-8.

38. Bateman ED, Esser D, Chirila C, Fernandez M, Fowler A, Moroni-Zentgraf P, et al. Magnitude of effect of asthma treatments on Asthma Quality of Life Questionnaire and Asthma Control Questionnaire scores: Systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):914-22.
39. FitzGerald JM, Tavakoli H, Lynd LD, Al Efraij K, Sadatsafavi M. The impact of inappropriate use of short acting beta agonists in asthma. *Respir Med.* 2017;131:135-40.
40. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J.* 1994;7(9):1602-9.
41. The EuroQol Group (EuroQol). EQ-5D-3L User Guide. In: Reenen Mv, Oppe M, editors. 5.1 ed2015.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 10 i.V.m. 5.Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo-Wirkstoff: Ivacaftor. 2012.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Ramucirumab. 2015.
44. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;3:58.
45. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(1):81-7.
46. Boomershine CS, Emir B, Wang Y, Zlateva G. Simplifying Fibromyalgia Assessment: The VASFIQ Brief Symptom Scale. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2011;3(5):215-26.
47. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. *Qual Life Res.* 2002;11(3):207-21.
48. Hurst H, Bolton J. Assessing the clinical significance of change scores recorded on subjective outcome measures. *J Manipulative Physiol Ther.* 2004;27(1):26-35.
49. Jensen KB, Kosek E, Wicksell R, Kemani M, Olsson G, Merle JV, et al. Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. *Pain.* 2012;153(7):1495-503.
50. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(10):1285-92.

51. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain*. 2004;8(4):283-91.
52. Wyrwich KW, Kawata AK, Thompson C, Holmstrom S, Stoker M, Wiklund I. Validation of the Self-Assessment of Treatment Questionnaire among Patients with Postherpetic Neuralgia. *Pain Res Treat*. 2012;2012:621619.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ruxolitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.
55. AstraZeneca. Efficacy and Safety Study of Benralizumab to Reduce OCS Use in Patients With Uncontrolled Asthma on High Dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA and Chronic OCS Therapy. *clinicaltrials.gov*. 2017.
56. AstraZeneca. Efficacy and Safety Study of Benralizumab to Reduce OCS Use in Patients With Uncontrolled Asthma on High Dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA and Chronic OCS Therapy. *ICTRP*. 2017.
57. AstraZeneca AB (AstraZeneca). Efficacy and safety study of Benralizumab to reduce OCS use in patients with uncontrolled asthma on high dose inhaled corticosteroid plus LABA and chronic OCS therapy. *PharmNetBund*. 2017.
58. AstraZeneca AB (AstraZeneca). Efficacy and safety study of Benralizumab to reduce OCS use in patients with uncontrolled asthma on high dose inhaled corticosteroid plus LABA and chronic OCS therapy. *clinicaltrialsregister.eu*. 2017.
59. AstraZeneca. Efficacy and Safety Study of Benralizumab Added to High-dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA in Patients With Uncontrolled Asthma. *clinicaltrials.gov*. 2017.
60. AstraZeneca AB (AstraZeneca). Efficacy and safety study of benralizumab added to high-dose inhaled corticosteroid plus LABA in patients with uncontrolled asthma. *ICTRP*. 2017.
61. AstraZeneca AB (AstraZeneca). Efficacy and safety study of benralizumab added to high-dose inhaled corticosteroid plus LABA in patients with uncontrolled asthma. *clinicaltrialsregister.eu*. 2017.
62. AstraZeneca. Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Adults and Adolescents Inadequately Controlled on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist. *clinicaltrials.gov*. 2017.
63. AstraZeneca. Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Adults and Adolescents Inadequately Controlled on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist. *ICTRP*. 2017.

64. AstraZeneca AB (AstraZeneca). Efficacy and safety study of benralizumab in asthmatic adults and adolescents inadequately controlled on inhaled corticosteroid plus LABA. PharmNetBund. 2017.
65. AstraZeneca AB (AstraZeneca). Efficacy and safety study of benralizumab in asthmatic adults and adolescents inadequately controlled on inhaled corticosteroid plus LABA. clincialtrialsregister.eu. 2017.
66. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan: A Multicenter, Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebocontrolled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) to Reduce Oral Corticosteroid Use in Patients with Uncontrolled Asthma on High Dose Inhaled Corticosteroid plus Long-acting β_2 Agonist and Chronic Oral Corticosteroid Therapy (ZONDA) - Edition Number 3.0. 2016.
67. AstraZeneca. Clinical Study Report: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) to Reduce Oral Corticosteroid Use in Patients with Uncontrolled Asthma on High Dose Inhaled Corticosteroid plus Long-acting β_2 Agonist and Chronic Oral Corticosteroid Therapy (ZONDA) - Edition Number 1.0. 2016.
68. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017.
69. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan: A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebocontrolled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) Added to High-dose Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist in Patients with Uncontrolled Asthma (SIROCCO) - Edition Number 4.0. 2016.
70. AstraZeneca. Clinical Study Report: A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) Added to High-dose Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist in Patients with Uncontrolled Asthma (SIROCCO) - Edition Number 1.0. 2016.
71. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;388(10056):2115-27.
72. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017.
73. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan: A Multicentre, Randomised, Double-blind, Parallel Group, Placebocontrolled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Asthmatic Adults and Adolescents Inadequately Controlled on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist (CALIMA) - Edition Number 4.0. 2016.

74. AstraZeneca. Clinical Study Report: A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Asthmatic Adults and Adolescents Inadequately Controlled on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β 2 Agonist (CALIMA) - Edition Number 1.0. 2016.
75. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;388(10056):2128-41.
76. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – Patient Demographics and Characteristics Tables. 2017.
77. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca). Post-hoc Analyses for the German value dossier – Maintenance Asthma Medication Tables. 2017.
78. Hyland ME, Whalley B, Jones RC, Masoli M. A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales. *Qual Life Res*. 2015;24(3):631-9.
79. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2013;9(1):30.
80. Robert Koch Institut (RKI). Asthma bronchiale - Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. 2015.
81. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland : Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):698-706.
82. Xcenda GmbH (Xcenda). Analyse der Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit schwerem Asthma anhand von GKV-Routinedaten zur Unterstützung des Modul 3 einer frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Xcenda GmbH; 2017.
83. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108(12):1723-32.
84. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896-902.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von Strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL). 2017.

86. European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs day 180 joint CHMP and PRAC response assessment report - Procedure No. EMEA/H/C/4433. 2017.
87. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):59-99.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2015-B-158 Benralizumab/ 2015-B-159 Tralokinumab. 2016.
89. Brusselle G, Bracke K. Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Suppl 5:S322-8.
90. de Groot JC, Ten Brinke A, Bel EH. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res.* 2015;1(1).
91. Ivanova JI, Bergman R, Birnbaum HG, Colice GL, Silverman RA, McLaurin K. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012;129(5):1229-35.
92. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK). Fachinformation Nucala® 100 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand: Februar 2017). 2017.
93. Teva Pharmaceuticals Limited (Teva). Fachinformation CINQAERO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: April 2017). 2017.
94. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). Kapitel in Buch: Higgins JP, Green S, (Herausgeber). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (updated March 2011). 5.1.0: The Cochrane Collaboration; 2008.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.11.2017	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Benralizumab.mp.	58
2	Fasenra.mp.	0
3	(MEDI-563 or MEDI563).mp.	4
4	(KHK-4563 or KHK4563 or BIW-8405 or BIW8405 or UNII-71492GE1FX or UNII71492GE1FX).mp.	1
5	[1044511-01-4.rn.]	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	63
7	exp Asthma/	9261
8	(Asthma* or lung allerg*).mp.	25835
9	exp Pulmonary Eosinophilia/	34
10	Pulmonary Eosinophilia.mp.	36
11	(eosinophili* adj3 (pulmonar* or pleuri* or pneumoni* or lung*)).mp.	91
12	((Lo?ffler* adj1 (eosinophilia or disease or syndrome or pneumonia)) or carrington disease).mp.	11
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	25864
14	6 and 13	60
15	remove duplicates from 14	46

Datenbankname	ME60 (Medline)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.11.2017
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 [94] Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [24]
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Benralizumab.mp.	89
2	Fasenra.mp.	0
3	(MEDI-563 or MEDI563).mp.	6
4	(KHK-4563 or KHK4563 or BIW-8405 or BIW8405 or UNII-71492GE1FX or UNII71492GE1FX).mp.	0
5	1044511-01-4.rn.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	93
7	exp Asthma/	123891
8	(Asthma* or lung allerg*).mp.	170207
9	exp Pulmonary Eosinophilia/	2951
10	Pulmonary Eosinophilia.mp.	3292
11	(eosinophili* adj3 (pulmonar* or pleuri* or pneumoni* or lung*)).mp.	4851
12	((Lo?ffler* adj1 (eosinophilia or disease or syndrome or pneumonia)) or carrington disease).mp.	459
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	173606
14	6 and 13	85
15	randomized controlled trial.pt.	505454
16	controlled clinical trial.pt.	100423
17	randomized.ab.	441686
18	placebo.ab.	205326
19	clinical trials as topic.sh.	197043
20	randomly.ab.	304907
21	trial.ti.	199202
22	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1231745
23	exp animals/ not humans.sh.	4743089
24	22 not 23	1136163
25	randomized controlled trial.pt.	505454
26	randomized.mp.	796486
27	placebo:.mp.	226617
28	25 or 26 or 27	870291

#	Suchbegriffe	Ergebnis
29	14 and 24	30
30	14 and 28	23
31	29 or 30	30
32	limit 31 to (english or german)	30
33	remove duplicates from 32	22

Datenbankname	EM74 (Embase)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	16.11.2017
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [24]
Bezug	Abschnitt 4.2.3.2 Suche nach direkten Vergleichsstudien

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp benralizumab/	324
2	Benralizumab.mp.	334
3	Fasenra.mp.	0
4	(MEDI-563 or MEDI563).mp.	69
5	(KHK-4563 or KHK4563 or BIW-8405 or BIW8405 or UNII-71492GE1FX or UNII71492GE1FX).mp.	7
6	1044511-01-4.rn.	303
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	353
8	exp asthma/	235313
9	(Asthma* or lung allerg*).mp.	265664
10	exp loeffler pneumonia/	4011
11	Pulmonary Eosinophilia.mp.	1006
12	(eosinophili* adj3 (pulmonar* or pleuri* or pneumoni* or lung*)).mp.	4409
13	((Lo?ffler* adj1 (eosinophilia or disease or syndrome or pneumonia)) or carrington disease).mp.	4103
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	269983
15	7 and 14	326
16	random*.tw.	1262826
17	placebo*.mp.	410013
18	double-blind*.tw.	184936
19	16 or 17 or 18	1506863
20	15 and 19	141
21	20 not Medline.cr.	141

#	Suchbegriffe	Ergebnis
22	limit 21 to (english or german)	140
23	remove duplicates from 22	110

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	16.11.2017
Suchstrategie	(BENRALIZUMAB OR FASENRA OR KHK4563 OR MEDI-563 OR BIW-8405 OR UNII-71492GE1FX OR 1044511-01-4) [Search Terms]
Treffer	29

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.11.2017
Suchstrategie	(BENRALIZUMAB OR FASENRA OR KHK4563 OR MEDI-563 OR BIW-8405 OR UNII-71492GE1FX OR 1044511-01-4) [Search Terms]
Treffer	15

Studienregister	WHO - ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	16.11.2017
Suchstrategie	(BENRALIZUMAB OR FASENRA OR KHK4563 OR MEDI-563 OR BIW-8405 OR UNII-71492GE1FX OR 1044511-01-4) [Search Terms]
Treffer	38

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	16.11.2017
Suchstrategie	(BENRALIZUMAB OR FASENRA OR KHK4563 OR MEDI-563 OR BIW-8405 OR UNII-71492GE1FX OR 1044511-01-4) [Textfelder] (BENRALIZUMAB OR FASENRA OR KHK4563 OR MEDI-563 OR BIW-8405 OR UNII-71492GE1FX OR 1044511-01-4) [Title] (BENRALIZUMAB OR FASENRA OR KHK4563 OR MEDI-563 OR BIW-8405 OR UNII-71492GE1FX OR 1044511-01-4) [Active Substance] (BENRALIZUMAB OR FASENRA OR KHK4563 OR MEDI-563 OR BIW-8405 OR UNII-71492GE1FX OR 1044511-01-4) [Product Name/code]
Treffer	8

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Bleecker E FJC. Benralizumab provides significant improvements for patients with severe, uncontrolled asthma: SIROCCO Phase III results. European respiratory journal Conference: european respiratory society annual congress. 2016;48(no pagination).	anderer Publikationstyp
2	Castro M, Wenzel S, Kolbeck R, Khatry D, Christine W, Wu Y, Van Der Merwe R, Bleecker E. Late-breaking abstract: A phase 2 study of benralizumab on exacerbations, lung function, and asthma control in adults with uncontrolled eosinophilic asthma. European Respiratory Journal. 2014;44.	anderer Publikationstyp
3	Chia YL, Wang B, Yu B, Barker P, Goldman M, Roskos L. Exposure-response analysis of asthma exacerbation rate confirmed optimal 30 mg Q8W benralizumab dose for treatment of severe asthma. Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 2017;44(1 Supplement 1):S58-S59.	anderer Publikationstyp
4	Fitz-Gerald JM, Bleecker E, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson G, Busse W, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkstrom V, Aurivillius M, Goldman M. Benralizumab reduces exacerbations in severe, uncontrolled asthma: Results of the phase III CALIMA trial. European Respiratory Journal. 2016;48.	anderer Publikationstyp
5	FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, Newbold P, Goldman M. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. The Lancet Respiratory medicine. 2017.	anderer Studientyp
6	Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu X. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. Current medical research and opinion. 2017;33(9):1605-1613.	anderer Studientyp
7	Liu T, Wang F, Wang G, Mao H. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Frontiers of medicine. 2017.	anderer Publikationstyp
8	Maselli DJ, Peters JI. In severe asthma, benralizumab reduced daily oral glucocorticoid dose and asthma exacerbations at 6 months. Annals of Internal Medicine. 2017;167(8):JC43.	anderer Publikationstyp
9	Nair P, Wenzel SE, Rabe K, Bourdin A, Lugogo N, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M. Benralizumab significantly reduced oral corticosteroid dosages and asthma exacerbation rates for patients with severe, uncontrolled asthma: Results of the zonda phase III trial. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017;195.	anderer Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
10	O'Quinn S, Xu X, Hirsch I, Gopalan G. Improvement in patient-reported activity impairment, stress, and tiredness in patients with severe, uncontrolled asthma with eosinophilic inflammation: Pooled results from two phase III trials of benralizumab. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017;195.	anderer Publikationstyp
11	Wang FP, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS one. 2016;11(11):e0166833.	andere Population
12	Xu X, O'Quinn S, Hirsch I, Gopalan G. Asthma symptom improvements with benralizumab are associated with improvements in activity functions and quality of life for patients with severe, uncontrolled asthma: results of pooled phase iii benralizumab studies. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017;195.	anderer Publikationstyp
13	Xu X, O'Quinn S, Hirsch I, Gopalan G. Impact of asthma control status on lung function and patient well-being assessments in patients with severe asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017;195.	anderer Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV*</i>			
1	NCT02258542	AstraZeneca. 2017 Okt 25. ClinicalTrials.gov: A Safety Extension Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Benralizumab (MEDI-563) in Asthmatic Adults and Adolescents on Inhaled Corticosteroid Plus LABA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258542	anderer Studientyp
2	NCT02808819	AstraZeneca. 2017 Nov 7. ClinicalTrials.gov: A Safety Extension Study With Benralizumab for Asthmatic Adults on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β 2 Agonist. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808819	anderer Studientyp
3	NCT03170271	AstraZeneca. 2017 Okt 25. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Effectiveness of Benralizumab to Treat Patients With Severe Uncontrolled Asthma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170271	keine Ergebnisse
4	NCT02869438	AstraZeneca. 2017 Okt 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Onset of Effect and Time Course of Change in Lung Function With Benralizumab in Severe, Uncontrolled Asthma Patients With Eosinophilic Inflammation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869438	keine Ergebnisse
5	NCT01947946	AstraZeneca. 2015 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Benralizumab Added to Medium-dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA in Patients With Uncontrolled Asthma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947946	andere Population
6	NCT03186209	AstraZeneca. 2017 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Benralizumab in Patients With Uncontrolled Asthma on Medium to High Dose Inhaled Corticosteroid Plus LABA (MIRACLE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186209	keine Ergebnisse
7	NCT02417961	AstraZeneca. 2017 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Functionality, Reliability, and Performance of a Pre-filled Syringe With Benralizumab Administered at Home. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02417961	anderer Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT02918071	AstraZeneca. 2017 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Functionality, Reliability, and Performance of a Single-Use Auto-Injector With Benralizumab Administered at Home. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918071	anderer Studientyp
9	NCT02821416	AstraZeneca. 2017 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Effect of Benralizumab on Allergen-Induced Inflammation in Mild, Atopic Asthmatics. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821416	andere Population
10	NCT02322775	AstraZeneca. 2017 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Adult Patients With Mild to Moderate Persistent Asthma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02322775	andere Population
11	NCT02814643	AstraZeneca. 2017 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Potential Effect of Benralizumab on the Humoral Immune Response to the Seasonal Influenza Vaccination in Adolescent and Young Adult Patients With Severe Asthma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814643	andere Population
12	NCT02138916	AstraZeneca MedImmune LLC. 2017 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Benralizumab Efficacy in Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Exacerbation History. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138916	andere Population
13	NCT02155660	AstraZeneca MedImmune LLC. 2017 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Benralizumab in Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Exacerbation History. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155660	andere Population
14	NCT02968914	AstraZeneca P. 2017 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Comparability of Benralizumab Using Accessorized Pre-Filled Syringe or Autoinjector in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968914	andere Population
15	NCT03183024	Jonathan AB. 2017 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Treatment of Chronic Urticarial Unresponsive to H1-antihistamines With an Anti-IL5Ralpha Monoclonal Antibody. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03183024	andere Population
16	NCT01412736	Kyowa Hakko Kirin Co. L. 2014 Dez 23. ClinicalTrials.gov: A Phase IIa Study of KHK4563. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01412736	andere Intervention
17	NCT02772419	Kyowa Hakko Kirin Co. L. 2017 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Study of Benralizumab (KHK4563) in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772419	andere Population
18	NCT03327701	Louis-Philippe Boulet AstraZeneca Laval University. 2017 Okt 31. ClinicalTrials.gov: The Effect of Benralizumab on Exercise-induced Bronchoconstriction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327701	andere Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT01227278	MedImmune LA. 2016 Okt 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effectiveness of MEDI-563 in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227278	andere Population
20	NCT00768079	MedImmune LLC. 2016 Jul 18. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenously Administered MEDI-563. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768079	andere Intervention
21	NCT00783289	MedImmune LLC. 2012 Aug 29. ClinicalTrials.gov: A Phase 2a Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MEDI-563 in Adults With Asthma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00783289	andere Intervention
22	NCT00512486	MedImmune LLC. 2008 Nov 27. ClinicalTrials.gov: A Sequential Dose-Escalation Study in Subjects With Mild Asthma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00512486	andere Population
23	NCT00659659	MedImmune LLC. 2012 Okt 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effects of MEDI-563 in Adults With Asthma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659659	anderer Studientyp
24	NCT01238861	MedImmune LLC MedImmune Ltd. 2016 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-563 in Adults With Uncontrolled Asthma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238861	andere Intervention
25	NCT02130882	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) AstraZeneca National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Efficacy of Benralizumab in Subjects With Hypereosinophilic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130882	andere Population
26	NCT03010436	National Jewish HA. 2017 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Benralizumab in the Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (EGPA) Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010436	anderer Studientyp
EU Clinical Trials Register*			
-			
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*			
-			
Pharm Net Bund*			
-			
* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i> <i>PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde</i>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-192 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 4-192 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-192 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZONDA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer festgelegten Benralizumab-Dosis von 30 mg, die subkutan in 2 Dosisregimen (alle 4 Wochen (Q4W) durchweg der Behandlungsphase vs. alle 4 Wochen für die ersten 3 Dosen und danach alle 8 Wochen (Q8W)) bei Patienten mit unzureichend kontrolliertem Asthma gegeben wird, welche hochdosierte inhalative Kortikosteroide/langwirksamen β_2 -Agonisten (ICS-LABA) und orale Kortikosteroide (OCS) mit oder ohne zusätzlichen Asthma-Controllern, erhalten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) Verblindung: doppelt-verblindet Studienhorizont: ca. 28 Wochen Design: dreiarmlig, placebokontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (10. April 2015): <ul style="list-style-type: none"> Korrektur der Schätzung der Stichprobengröße (<i>Sample Size Estimation</i>), nach Erhalt neuer Information. Dabei wurde, um die Power der Studie zu verbessern, die Stichprobengröße erhöht. Die Anzahl an Studienzentren wurde erhöht um die erhöhte Anzahl an eingeschlossenen Patienten unterzubringen, zudem wurde mehr Zeit zur Rekrutierung der zusätzlichen Patienten erschaffen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Lungenfunktion (<i>Bodyplethysmographie</i>): Zielkriterien und Veränderung von der Baseline eosinophilen Blutwerten wechselten von exploratorischen zu sekundären Zielkriterien • Zusätzliche sekundäre Zielkriterien wurden hinzugefügt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil Teilnehmer mit 100%iger Reduktion der durchschnittlichen Tagesdosis OCS zur Visite 14 (Woche 28) im Vergleich zur Baseline Dosis an Visite 6 während aufrechterhaltender Asthmakontrolle ○ Jährliche Rate an Asthmaexazerbationen nach Randomisierung ○ Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation nach Randomisierung ○ Zeit bis zur ersten Exazerbation, die eine Hospitalisierung erfordert ○ Zeit bis zur ersten Exazerbation, die eine Hospitalisierung oder eine Visite in der Notaufnahme erfordert ○ Anzahl an Tagen im Krankenhaus aufgrund von Asthma ○ Durchschnittliche Anzahl an Tagen mit einem oralen Kortikosteroid (angewendet für Exazerbationen) • Die Methodik zur Berechnung der Power, welche unmittelbar Einfluss auf die Analyse des primären Endpunktes nimmt, wurde von einem T-Test zu einem <i>Wilcoxon-Rank-Sum-Test</i> geändert. In Folge dessen, wurde die Methodik zur primären Auswertung des primären Endpunktes von einem ANCOVA Modell zu einem <i>Wilcoxon-Rank-Sum-Test</i> geändert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Der Eosinophilen-<i>Cutpoint</i> für den Einschluss der Teilnehmer wurde auf ≥ 150 Zellen/μL gesenkt und die Stratifizierung nach Eosinophilenzahl (150-299 bzw. $\geq 300/\mu\text{L}$) hinzugefügt um die Wirksamkeit von Benralizumab bei der Zielpopulation der pivotalen Studien (Patienten mit ≥ 300 Zellen/μL) beurteilen zu können • Dieses Amendment stellte klar, dass die Dosistitration zur Visite 8 (Woche 4) begann und, dass diese Visite die einzige Titrationsvisite in der Reduktionsphase war, welche nicht auf einem Protokoll erfassten Set von Baselinedaten basiert, da der Teilnehmer bereits auf einer optimierten OCS-Dosis war • Zusätzliche Spezifizierung der Einschlusskriterien, um die Nachweisanforderungen von Asthma bei Studieneinschluss weiter zu klären und zu definieren • Anpassung der Einschlusskriterien zur Unterstützung der Retention der Patienten und zur Anpassung der Einschlusskriterien an die Zielpopulation, da erwartet wird, dass in der Population der schweren Asthmapatienten diese während der OCS-Optimierungsphase eine Exazerbation erleiden • Anpassung des Wordings der Ausschlusskriterien an das der pivotalen Studien CALIMA und SIROCCO • Anpassung des Wordings des Ausschlusskriteriums und um die minimale Zeit zwischen der Anwendung von systemischen Kortikosteroiden oder der Erhöhung der aufrechterhaltenden OCS-Dosis während der Exazerbation und Studieneinschluss/Unterzeichnung der Einverständniserklärung, zu bestimmen • Anpassung der Ausschlusskriterien, Patienten mit OCS – anderen als Prednison oder Prednisolon – dürfen an der Studie teilnehmen, müssen aber an Visite 1 zu Prednison oder Prednisolon wechseln • Anpassung des Wordings der Ausschlusskriterien, damit dies mit Appendix G einhergeht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hinzugefügt: Ausschlusskriterium zur weiteren Verdeutlichung, dass Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Spiegel $\geq 2,5 \times$ über dem oberen Grenzwert des Normwertes, einen signifikant abnormalen Befund darstellt, der möglicherweise die Ergebnisse der Studie oder deren Interpretation beeinflussen könnte • Anpassung der Einschlusskriterien: Löschung der Anforderung, dass der Patient auf einer stabilen OCS-Dosis für mindestens einen Monat vor Visite 1 sein muss <p>Amendment 2 (10. Februar 2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass der Datenbankschluss und die für den Studienbericht notwendige Entblindung dann stattfinden, wenn der letzte Patient die Visite zum Behandlungsende oder die Abbruchvisite des Prüfpräparates beendet hat. Wenn zu diesem Zeitpunkt Patienten nicht bereits in die separate Extensionstudie (BORA) übergegangen sind und noch die finalen studienbezogenen Untersuchungen zum <i>Safety Follow-up</i> (Visite 15) beenden müssen, dann werden die Ergebnisse der entsprechenden Untersuchungen separat in einem Addendum zum Studienbericht gelistet
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abgabe einer Einverständniserklärung vor jedem studienbezogenen Vorgehen • Frauen und Männer zwischen 18 und 75 Jahren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="898 286 1393 981">• Gebärfähige Frauen (<i>Women of childbearing potential (WOCBP)</i>) müssen hocheffektive Mittel zur Geburtenkontrolle (bestätigt durch den Prüfarzt) verwenden. Hocheffektive Mittel zur Geburtenkontrolle schließen ein: sexuelle Enthaltung, vasktomierter Sexualpartner, Implanon, weibliche Sterilisation mittels Tubenverschließung, jedes effektive IUD Intrauterinpeessar/IUS Levonorgestrel Intrauterinpeessar, Depo-ProveraTM Injektionen, orale Kontrazeptiva, und Evra-PatchTM oder NuvaringTM. <i>WOCBP</i> müssen zustimmen hocheffektive Verhütungsmethoden, wie oben definiert, beginnend vom Studieneinschluss über die gesamte Studiendauer und innerhalb von 16 Wochen nach letzter Dosis des Prüfpräparates, zu nutzen und müssen zu Visite 1 einen negativen Serum Schwangerschaftstest aufweisen. Nicht-gebärfähige Frauen werden definiert als Frauen, die entweder permanent sterilisiert (Hysterektomie, bilaterale Ovarektomie oder bilaterale Salpingectomy) oder postmenopausal sind. Frauen gelten als postmenopausal, wenn sie für 12 Monate vor geplantem Datum der Randomisierung ohne einen alternativen medizinischen Grund amenorrhöisch waren. Folgende altersspezifische Anforderungen wurden verwendet: <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="946 1368 1393 1608">○ Frauen <50 Jahre wurden als postmenopausal betrachtet, wenn sie nach Einstellung exogener hormoneller Behandlungen und follikelstimulierender Hormonlevel (FSH) im postmenopausalen Bereich für 12 Monate oder länger amenorrhöisch waren <li data-bbox="946 1621 1393 1800">○ Frauen ≥50 Jahre werden als postmenopausal betrachtet, wenn sie nach Einstellung aller exogener hormoneller Behandlungen für 12 Monate oder länger amenorrhöisch waren <li data-bbox="898 1814 1393 1995">• Alle männlichen Patienten, die sexuell aktiv sind, mussten der Nutzung kontrazeptiver Barrieremethoden (Kondom mit Spermizid) von der ersten Dosis des Prüfpräparates bis 16 Wochen nach der letzten Dosis, zustimmen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gewicht von ≥ 40 kg • Periphere Bluteosinophilenzahl von ≥ 150 Zellen/μL bewertet durch das örtliche Labor an Visite 1 • Bekannte ärztliche Diagnose von Asthma, welches für mindestens 12 Monate vor Visite 1 die Behandlung mit einer mittleren bis hohen Dosis ICS (äquivalent zu einer täglichen Gesamtdosis von >250 μg Fluticason-Trockenpulver) und einem LABA bedarf. Äquivalente Dosen zu Fluticason-Trockenpulver finden sich in Appendix E • Dokumentierte Behandlung mit hochdosierten ICS (äquivalent zu einer täglichen Gesamtdosis von >500 μg Fluticasonpropionat Trockenpulverrezeptur) und LABA für mindestens 6 Monate vor Visite 1. ICS und LABA können Teil eines Kombinationsprodukts sein oder durch unabhängige Inhalationsgeräte gegeben werden <ul style="list-style-type: none"> ○ Zur Unterstützung der Einschätzung der Dosis werden die ICS-Äquivalente für hochdosiertes Fluticasonpropionat Trockenpulver, wie durch die GINA Empfehlungen veröffentlicht, in Appendix E gezeigt. ○ Für ICS/LABA Kombinationspräparate wird durch die höchste, im jeweiligen Land zugelassene Dosis zur Erhaltungstherapie dieses ICS Kriterium erfüllt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Chronische OCS-Therapie für mindestens 6 kontinuierliche Monate, welche der Visite 1 unmittelbar vorausgeht. Teilnehmer müssen bei Visite 1 auf einem Dosisäquivalent von 7,5-40 mg/Tag von Prednisolon/Prednison eingestellt sein und für mindestens 2 Wochen vor der Randomisierung eine stabile Dosis erhalten haben. Zur Unterstützung der Einschätzung der Dosis ist in Appendix H eine <i>Hilfestellung</i> für OCS-Dosisäquivalente enthalten. Patienten müssen einem Wechsel auf das für die Studie erforderliche Prednison/Prednisolon als ihr orales Kortikosteroid zustimmen • Teilnehmer mit dokumentiertem Scheitern einer OCS-Reduktion innerhalb von 6 Monaten vor Visite 1 müssen nicht die Optimierungsphase während des <i>Run-In</i> durchlaufen. Gescheiterte Versuche einer OCS-Reduktion sind solche, die in einer folgendermaßen definierten, asthmabezogenen klinischen Verschlechterung oder Reduktion der Lungenfunktion, resultieren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Prä-Brochodilator (BD) FEV₁ <80% der persönlichen Baseline ○ Morgendliches PEF <80% der persönlichen Baseline ○ Anstieg des nächtlichen Erwachens um >50% der durchschnittlichen persönlichen Baseline ○ Albuterol/Salbutamol Anwendung >4 Hübe/Tag oberhalb der durchschnittlichen persönlichen Baseline ○ Stoßbehandlung (zeitlich begrenzte starke Dosiserhöhung) mit Prednison oder Prednisolon erforderlich, um eine Asthmaexazerbation zu behandeln, die durch Reduktion von Steroiden ausgelöst wird • Zusätzliche Erhaltungsmedikation mit Asthma-Controllern (z.B. LTRAs, Tiotropium, Cromone, Theophyllin), sind erlaubt. 5-Lipoxygenaseinhibitoren (z.B. Zileuton und Roflumilast) sind verboten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Morgendliches prä-BD FEV₁ von <80% vorhergesagt an Visite 2 (Woche -8) • Asthadiagnose dokumentiert durch entweder: <ul style="list-style-type: none"> ○ Atemwegsreversibilität (FEV₁ ≥12% und 200 mL) gezeigt zur Visite 1, Visite 2 oder Visite 3 durch Verwendung der maximalen post-BD Methode oder ○ dokumentierte Reversibilität in den vorherigen 24 Monaten vor Visite 1 oder ○ Atemwegshyperreagibilität (PC₂₀ FEV₁ Methacholin-Konzentration ≤8mg/mL) dokumentiert in den vorherigen 12 Monaten vor dem geplanten Tag der Randomisierung oder ○ Atemstromschwankungen im klinischen FEV₁ ≥20% zwischen 2 konsekutiven klinischen Visiten dokumentiert innerhalb von 12 Monaten vor dem geplanten Tag der Randomisierung (FEV₁ die während der Exazerbation aufgenommen wurde, sollte nicht für die Kriterien berücksichtigt werden) <p>Anmerkung: Alle Patienten müssen einen Reversibilitätstest vor der Randomisierung durchführen, um die Baseline Charakteristika zu bestimmen</p> <p>Wenn Patienten weder bei Visite 1 noch Visite 2 eine Atemwegsreversibilität zeigen und diese zur Qualifikation des Patienten für die Randomisierung ausschlaggebend ist, sollte das zuständige Zentrum [gegenüber dem Patienten] betonen, dass es gemäß Abschnitt 5.1.3 nötig ist, vor der Visite 3 auf kurz- und langwirksame Bronchodilatoren zu verzichten, um das Einschlusskriterium zu erfüllen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens eine dokumentierte Asthmaexazerbation in den vorherigen 12 Monaten vor dem Tag, an dem die Einverständniserklärung eingeholt wird (bitte berücksichtigen Sie Abschnitt 4.1.1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einschlusskriterien zur Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur für WOCBP: negativer Urin-Schwangerschaftstest an Visite 6 • Optimierte OCS-Dosis ist mindestens 2 Wochen vor Randomisierung erreicht • Zusätzliche Asthma-Controller-Medikation darf nicht während Run-In/Optimierungsphase initiiert werden (betrifft nicht das Management von Exazerbationen während Run-In/Optimierungsphase) • Mindestens 70% Compliance bezüglich OCS-Einnahme von Visite 1 bis Visite 6 anhand des täglich geführten Asthmatagebuches • Mindestens 70% Compliance bezüglich Basistherapie mit Asthma-Controllern ICS-LABA von Visite 1 bis Visite 6 anhand des Asthmatagebuches • Mindestens 70% (entspricht 10 von 14 Tagen) Compliance bezüglich des täglich geführten Asthmatagebuches (morgendlicher und abendlicher Tagebucheintrag) für den Zeitraum zwischen jeder Studienvisite von Visite 1 bis Visite 6 <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere klinisch bedeutsame pulmonale Erkrankung als Asthma (z.B. aktive Lungeninfektion, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Bronchiektasie, Lungenfibrose, Mukoviszidose, Adipositas-Hypoventilationssyndrom, Lungenkrebs, Alpha 1 Anti-Trypsin Mangel, und Primäre Ciliäre Dyskinesie) oder vorherige gleichzeitige Diagnose mit Lungen- oder anderer systemischer Erkrankung, die mit erhöhter peripherer Eosinophilenzahl (z.B. allergische bronchopulmonare Aspergillose/Mykose, Churg-Strauss Syndrom, Hypereosinophilie-Syndrom) assoziiert ist • Jede Erkrankung, einschließlich, aber nicht begrenzt auf kardiovaskuläre, gastrointestinale, hepatische, renale, neurologische, muskuloskeletale, infektiöse, endokrine, metabolische, hämatologische, psychiatrische oder wesentliche physische Beeinträchtigung, welche nach Meinung des Prüfarztes nicht stabil war und möglicherweise:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ die Sicherheit der Patienten innerhalb der Studie beeinträchtigen, ○ die Ergebnisse der Studie oder deren Interpretationen beeinflussen, ○ die Fähigkeit des Patienten die gesamte Studiendauer zu absolvieren, erschweren könnte ● Bekannte Allergie oder Reaktion auf die Rezeptur des Prüfpräparates ● Bekannte Anaphylaxie auf jegliche Therapie mittels Biologikums ● Parasitäre Helmintheninfektion, diagnostiziert innerhalb von 24 Wochen vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend), die entweder nicht mit Standardtherapie behandelt wurde oder nicht auf diese angesprochen hat ● Akute obere oder untere Atemwegsinfektionen die Antibiotika oder antivirale Medikamente innerhalb von 30 Tagen vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung oder während der <i>Run-In</i>/Optimierungsphase, erfordern ● Jegliche klinisch signifikanten abnormalen Befunde während <i>Run-In</i>/Optimierungsphase bzgl. körperlicher Untersuchungen, Vitalparametern, Hämatologie, klinischer Chemie oder Urinanalyse, welche nach Meinung des Prüfarztes den Patienten durch die Teilnahme an der Studie oder die Ergebnisse der Studie gefährden oder die Fähigkeit des Patienten, die gesamte Studiendauer zu absolvieren, beeinflussen könnte ● Jede klinisch signifikante kardiale Erkrankung oder jede EKG-Abnormalität, beobachtet während der <i>Run-in</i>/Optimierungsphase, welche nach Meinung des Prüfarztes den Patienten oder die Studiendurchführung gefährden könnte ● Bekannter Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 12 Monaten vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit positiver Hepatitis B-Oberflächenantigen- oder Hepatitis C-Virus Antikörper Serologie oder mit positiver medizinischer Vorgeschichte für Hepatitis B oder C. Patienten mit bekannter Hepatitis B-Impfung ohne Hepatitis B-Vorerkrankung, konnten eingeschlossen werden • Bekannte Immunschwächekrankheit einschließlich positivem HIV-Test • Gegenwärtiger Raucher oder früherer Raucher mit einer Rauchervergangenheit von ≥ 10 Packungsjahren • Krebsvergangenheit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die ein Basalzellkarzinom, lokalisiertes Plattenepithelkarzinom oder Karzinom in situ der Zervix hatten, waren geeignet, wenn die Patienten in Remission waren und die kurative Therapie mindestens 12 Monate vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend), beendet war ○ Patienten, die andere Malignome hatten, waren geeignet, wenn die Patienten in Remission waren und die kurative Therapie mindestens 5 Jahre vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung beendet war • Anwendung von immunsuppressiver Medikation (einschließlich, aber nicht limitiert auf: Methotrexat, Troleandomycin, Cyclosporin, Azathioprin, intramuskuläres langwirksames Kortikosteroid-Depot oder jede anti-entzündliche Therapie) innerhalb von 3 Monaten vor Datum der eingeholten Einverständniserklärung. Chronisch aufrechterhaltendes OCS für die Asthmabehandlung war erlaubt • Nach Meinung des Prüfarztes klinisch signifikante Asthmaexazerbation, einschließlich derjenigen, welche eine Behandlung mit OCS oder eine Erhöhung der Erhaltungsdosis von OCS erforderten, innerhalb 14 Tage vor dem Datum der Einverständniserklärung • Vorgeschichte mit lebensbedrohlichem Asthma

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Asthmakontrolle erreicht bei OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg während <i>Run-In</i>/OCS-Optimierungsphase (Visite 2 bis Visite 6) • Qualifiziert für 3 konsekutive Dosisreduktionen zur Visite 2-4 und erfüllt OCS-Dosisreduktionskriterien zur Visite 5 • Verwendung von anderen oralen Kortikosteroiden als Prednison oder Prednisolon, als Erhaltungstherapie zur Kontrolle von Asthmasymptomen ab Visite 1 und im weiteren Studienverlauf • Behandlung mit Immunglobulin oder Blutprodukten innerhalb von 30 Tagen vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung • Behandlung mit jeglichem vermarkteten (z.B. Omalizumab) oder in der klinischen Prüfung befindlichem Biologikum innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten, je nach dem was länger war, vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung • Erhalt von attenuierten Lebendimpfstoffen innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1 • Erhalt von inaktiven/abgetöteten Impfstoffen (z.B. inaktiver Influenza) war erlaubt, vorausgesetzt, diese lag nicht innerhalb von einer Woche vor/nach irgendeiner Studienvisite • Erhalt eines Prüfpräparates, welches kein Biologikum ist, innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor der erreichten Visite 1, je nach dem was länger war • Zuvor in irgendeiner Benralizumab Studie randomisiert und behandelt • Beginn einer neuen Hyposensibilisierung war innerhalb von 30 Tagen vor Visite 1 (Woche -10), nicht erlaubt. Hyposensibilisierung, beginnend vor diesem Zeitraum, kann fortgesetzt werden, sofern eine Unterbrechung von 7 Tagen zwischen Immuntherapie und Verabreichung des Prüfpräparates lag • Gegenwärtige Anwendung von jedem oralen oder ophthalmischen nicht-selektiven β-adrenergen Antagonisten (z.B. Propranolol) • Geplante chirurgische Eingriffe während der Durchführung der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gegenwärtig stillende oder laktierende Mütter • Vorherige Randomisierung in der aktuellen Studie • Gleichzeitiger Einschluss in einer anderen klinischen Studie • AstraZeneca Mitarbeiter, die in der Planung und/oder Durchführung der Studie involviert sind • Mitarbeiter der Studienzentren oder jede andere Person, die in die Durchführung der Studie involviert ist oder direkte Familienmitglieder solcher Personen • Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Spiegel $\geq 2,5 \times$ über dem oberen Grenzwert des Normwertes, bestätigt während der <i>Screening</i>-Phase
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung:</p> <p>Multizentrische Studie durchgeführt in 89 Studienzentren in 12 Ländern.</p> <p>Insgesamt randomisierten 64 der 89 Studienzentren in 12 Ländern mindestens 1 Patienten (Argentinien, Bulgarien, Kanada, Chile, Frankreich, Deutschland, Polen, Südkorea, Spanien, Türkei, Ukraine und USA).</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Arm A: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Visite 6-Visite 9:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen ○ <i>Visite 10-Visite 13:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen • Arm B: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Visite 6-Visite 9:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen ○ <i>Visite 10-Visite 13:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 8 Wochen ergänzt durch Placeboinjektion in der dazwischenliegenden Woche 4 • Arm C: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Visite 6-Visite 9:</i> Passendes Placebo, s.c. alle 4 Wochen ○ <i>Visite 10-Visite 13:</i> Passendes Placebo, s.c. alle 4 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentuale Veränderung der OCS-Dosis verglichen mit der Baseline während Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit $\geq 50\%$iger Reduktion in der durchschnittlichen Tages-OCS-Dosis zur Visite 14 verglichen mit der Baseline-Dosis zur Visite 6 während der Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle • Anteil Patienten mit $\geq 25\%$iger Reduktion in der durchschnittlichen Tages-OCS-Dosis zur Visite 14 verglichen mit der Baseline-Dosis zur Visite 6 während der Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle • Anteil Patienten mit 100%iger Reduktion in der durchschnittlichen Tages-OCS-Dosis zur Visite 14 verglichen mit der Baseline-Dosis zur Visite 6 während der Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle • Anteil Patienten mit $\leq 5,0$ mg Reduktion in der durchschnittlichen Tages-OCS-Dosis zur Visite 14 verglichen mit der Baseline-Dosis zur Visite 6 während der Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle • Anteil Patienten mit durchschnittlich finaler OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg täglich zur Visite 14 während der Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle • Anteil Patienten mit $\geq 25\%$iger Reduktion zur Baseline und mit finaler OCS-Dosis von $\leq 5,0$ mg täglich während der Aufrechterhaltung der Asthmakontrolle • Anteil Patienten mit ≥ 1 Asthmaexazerbation während 28-wöchiger Behandlungszeit • Jährliche Rate der Asthmaexazerbationen • Jährliche Rate der Asthmaexazerbationen die mit einem Besuch in der Notaufnahme oder Hospitalisierung verbunden sind • Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation • Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation, die eine Hospitalisierung erfordert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation, die eine Hospitalisierung oder einen Besuch in der Notaufnahme erfordert • Anzahl Tage im Krankenhaus aufgrund von Asthma • Anzahl Tage mit eingenommenem OCS wegen Exazerbationen • Veränderung von der Baseline im prä-BD FEV₁ • Veränderung von der Baseline im Morgen- und Abend-PEF • Veränderung von der Baseline in den Asthmasymptom-Scores (Gesamt, Tageszeit, Nachtzeit) • Veränderung von der Baseline in der Anwendung der Notfallmedikation • Veränderung von der Baseline im Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma die eine Behandlung mit Notfallmedikation erfordern • Veränderung von der Baseline im ACQ-6 • Anteil von ACQ-6 definierten <i>Respondern</i> zur Woche 28 • Veränderung von der Baseline im AQLQ(S)+12 • Anteil von AQLQ(S)+12 definierten <i>Respondern</i> zur Woche 28 • PK • ADA • Eosinophile • TLC, RV, VC, IC, FRC <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Laborparameter • Elektrokardiogramm • Körperliche Untersuchung <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eosinophile Vorläuferzellen im Serum • Differentialzellbild im Sputum • Quantifizierung von Zytokinen und Biomarkern im Sputum • Eosinophile Vorläuferzellen im Sputum • Serum Biomarker

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erhebungsmethoden und –zeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiententagebuch: Zweimal täglich zu Visite 1 (Einschluss) bis Visite 14 (Studienende) sowie bei Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation • ACQ-6: anhand elektronischem Patiententagebuch von Visite 1 bis Visite 6 (Randomisierung) alle 7 Tage (± 1 Tag), nach Visite 6 alle 2 Wochen (± 1 Tag) bis Visite 14 • AQLQ(S)+12: anhand elektronischem Patiententagebuch von Visite 1 bis Visite 6 (Randomisierung) alle 7 Tage (± 1 Tag), nach Visite 6 alle 4 Wochen (± 1 Tag) bis Visite 14 • Screening prä-BD Lungenfunktion: Zur Woche 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 (Ende der Behandlung) sowie zum <i>Follow-up</i>, bei Abbruch der Studienmedikation und außerplanmäßig • Screening post-BD Lungenfunktion: Woche 0, 10 28 (Ende der Behandlung) und zum <i>Follow-up</i>, bei Abbruch der Studienmedikation und außerplanmäßig • Asthmaexacerbation: Zu Visite 2-14 sowie bei Abbruch der Studienmedikation und außerplanmäßig • OCS-Dosisreduktion: während der Reduktionsphase der Studie ZONDA, welche sich an eine 4-wöchige OCS-Optimierungsphase und eine darauffolgende 4-wöchige Induktionsphase anschließt. Daher beginnt die OCS-Dosisreduktion an Woche 4 und läuft in einem 4-wöchigen Intervall bis Woche 24 • UE: Erhebung während der <i>on-treatment</i> Phase
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b. Ansonsten keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basis für die Fallzahlbestimmung ist eine Simulation, welche die OCS-Reduktionsdaten, der Steroidreduktionsstudie mit Mepolizumab (SIRIUS) berücksichtigte. Diese Datensätze zeigten eine mediane prozentuale Reduktion von 50% in der aktiven Behandlungsgruppe im Vergleich zu einer 0% Reduktion in der Placebogruppe.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Auf Basis dieser Fallzahlschätzung werden 70 Teilnehmer pro Behandlungsarm benötigt, um einen Unterschied in der prozentualen Reduktion der OCS-Dosis zwischen jeder Benralizumab-Gruppe und Placebo-Gruppe mit 86% Power und unter Anwendung eines <i>Wilcoxon-Rank-Sum-Tests</i> mit zweiseitigem 5%-igen Level aufzudecken.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es fanden keine Zwischenanalysen statt. Auch ein vorzeitiger Studienabbruch wurde nicht vorgenommen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS.
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung der Randomisierung mittels: <ul style="list-style-type: none"> Eosinophilen Levels (≥ 150 bis < 300 vs. ≥ 300 Zellen/μL) Land/Region Randomisierungsnummern wurden als Blöcke gruppiert. Sobald ein Stratum gefüllt war, wurden Teilnehmer, die in das Stratum fielen, nicht randomisiert und von der Studie ausgeschlossen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> <i>Wilcoxon-Rank-Sum-Test</i> zum Vergleich der prozentualen Reduktion der OCS-Dosis zur Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ermittlung der medianen prozentualen Reduktion inkl. 95%-KI und p-Werten mittels asymptotischer <i>Hodges-Lehmann</i> Schätzung (<i>asymptomatic Hodges-Lehmann estimation</i>) • Zusätzliche Auswertung für die Subgruppe von Patienten mit Baseline Bluteosinophilenzahlen von $\geq 300/\mu\text{L}$ • Darstellung der prozentualen Reduktion nach Bluteosinophilenzahlen zur Baseline ($\geq 150\text{-}299/\mu\text{L}$, $300\text{-}450/\mu\text{L}$, und $>450/\mu\text{L}$) und nach Visite • Sensitivitätsanalyse zur Evaluierung der prozentualen OCS-Reduktion in Kategorien mittels <i>Proportional-Odds</i>-Modell. Darstellung von Proportional Odds Ratios, 95%-KI und zweiseitige p-Werten <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> Test zur Analyse des Anteils von Patienten mit OCS-Reduktion der definierten Kategorien • Negatives binomiales Modell für jährliche Asthmaexazerbationsraten inkl. der Kovariationen: Behandlungsgruppe, Region und Anzahl an Exazerbationen im Jahr vor der Studie • <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell für <i>Time-to-Event</i>-Analysen (Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation) inkl. der Kovariationen: Behandlungsgruppe, Region und Anzahl an Exazerbationen im Jahr vor der Studie • MMRM-Analyse zur Auswertung der Veränderungen zur Baseline bzgl.: <ul style="list-style-type: none"> ○ prä-BD FEV1 ○ Gesamtscore der Asthmasymptome, sowie Tages- und Nachtscore ○ Einsatz von Notfallmedikation ○ Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma, die eine Behandlung mit Notfallmedikation erfordern ○ morgendlichen und abendlichen PEF ○ ACQ-6 ○ AQLQ(s)+12

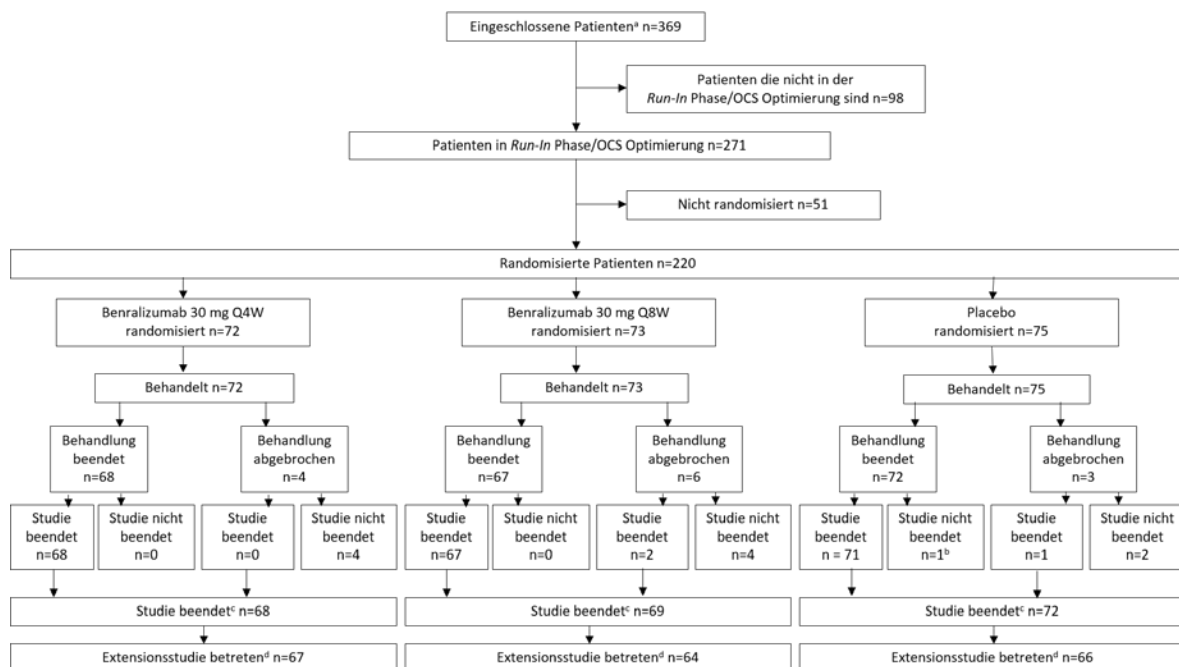
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Responder</i>-Variablen für ACQ-6 und AQLQ(s)+12 wurden mittels eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlung, Region und Baselinewert analysiert • Veränderungen zur Baseline in TLC, RV, VC, IC und FRC wurden für die Teilpopulation von Patienten, die in die Sputum-Substudie eingeschlossen waren, deskriptiv nach Behandlungsgruppe dargestellt • Prozentuale Veränderung der Bluteosinophilenzahl zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels MMRM-Analyse ermittelt
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Alter (<18, ≥18-65 und ≥65 Jahren) • Region (Asien, Zentral- und Ost-Europa, West-Europa und Türkei, Europäische Union, Nord-Amerika, RoW) • BMI (≤35, >35 kg/m²) • Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr (2, 3, ≥4 Exazerbationen) • OCS-Dosis zur Baseline (≤10 mg, >10 mg) <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der von der Baseline ausgehenden prozentualen Reduktion der finalen OCS-Dosis bei aufrechterhaltender Asthmakontrolle. Hierbei werden diejenigen Patienten hinzugenommen, die eine Exazerbation an oder vor Visite 6 erfuhren • Zusätzlich wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, welche die prozentuale Reduktion in den Kategorien der OCS-Dosen bewertet. Hierzu wird ein <i>Proportional-Odds</i>-Modell verwendet und die Behandlungsgruppe, Region und optimierte Baseline OCS-Dosis kontrolliert <p>Die Ergebnisse der Analysen werden mittels <i>Proportional Odds Ratios</i> zusammen mit 95%-KI und zweiseitigem p-Wert für jedes aktive Dosisregime gegenüber Placebo gezeigt.</p> <p>Die gesamte Kortikosteroid-Exposition, ohne Rücksicht auf den Verabreichungsweg oder -grund, wird über den Zeitraum der Behandlung zusammengefasst.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Gesamt: n=220 A: n=72 (Q4W) B: n=73 (Q8W) C: n=75 (Placebo)</p> <p>b) Gesamt: n=220 A: n=72 (Q4W) B: n=73 (Q8W) C: n=75 (Placebo)</p> <p>c) Gesamt: n=220 A: n=72 (Q4W) B: n=73 (Q8W) C: n=75 (Placebo)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Behandlung abgebrochen: n=13 (5,9%): Verteilung der Teilnehmer war zwischen den Gruppen ähnlich. Gründe für den Abbruch der Behandlung waren insgesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: n=5 (2,3%) • Teilnehmerentscheidung: n=5 (2,3%) • Entwicklung von studien-spezifischen Abbruchskriterien: n=2 (0,9%) • Andere: n=1 (0,5%) <p>10 von 13 Teilnehmern, die die Behandlung abgebrochen haben, brachen auch die Studie ab. 3 Teilnehmer, welche die Behandlung abgebrochen haben, beendeten die Studie.</p> <p>Studie abgebrochen: n=11 (5,0%) Der Anteil der Teilnehmer, die die Studie abgebrochen haben, war zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Gründe für den Abbruch der Studie waren insgesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmerentscheidung: n=5 (2,3%) • Tod: n=2 (0,9%) • Entwicklung von studien-spezifischen Rückzugskriterien: n=2 (0,9%) • UE: n=1 (0,5%) • <i>Lost to Follow-up</i>: n=1 (0,5%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 28. April 2014 Letzte Visite des letzten Teilnehmers: 08. August 2016 Studienende: Die Studie ist beendet, der Abschluss erfolgte gemäß Prüfplan Datenbankschluss: 29. September 2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Abschluss der Studie nach Prüfplan

a: nach CONSORT 2010.

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



- ^a Einverständniserklärung erhalten
- ^b Ein Patient in der Placebogruppe beendete die Behandlung mit dem Prüfpräparat, nicht aber die Studie, da der Patient zensiert wurde (*lost to follow-up*).
- ^c Schließt Patienten ein, welche die Behandlung mit dem Prüfpräparat abgebrochen haben, an allen Studienvisiten aber teilgenommen haben.
- ^d Nur Patienten, die die Behandlung und die Studie abgeschlossen haben konnten in die BORA Extensionsstudie übergehen. Die Anzahl Studienteilnehmer bei Studieneintritt in die BORA steht als *data on file* zur Verfügung.

Tabelle 4-193 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SIROCCO

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer festgelegten Benralizumab-Dosis von 30 mg, die subkutan bei Patienten mit Asthmaexazerbationen und unkontrolliertem Asthma gegeben wird, welche hochdosierte, inhalative Kortikosteroide plus langwirksame β_2 -Agonisten (ICS-LABA), mit oder ohne oralen Kortikosteroiden (OCS) und zusätzlichen Asthma-Controllern, erhalten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer)</p> <p>Verblindung: doppelt-verblindet</p> <p>Studienhorizont: 61 Wochen</p> <p>Design: dreiarstig, placebokontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (15. Mai 2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss von Jugendlichen (12-17 Jahren) in die Studie, einschließlich verschiedener Dosisregime für Jugendliche in der EU, der Verwendung von mittel- oder hochdosierten ICS bei Jugendlichen sowie verschiedener Gewichtsanforderungen (z.B. 40 kg als unterste Körpergewichtsgrenze) • Gelöschtes Ausschlusskriterium # 15, welches eine klinisch signifikante Asthmaexazerbation 30 Tage vor der Einverständniserklärung (Abschnitt 5.3.2 Ausschlusskriterium) vorgeschrieben hat • Aktualisiertes Ausschlusskriterium # 18, um attenuierten Lebendimpfstoff bei jugendlichen Patienten in der EU innerhalb einer definierten Zeitspanne zu erlauben (Abschnitt 5.3.2 Ausschlusskriterien, Abschnitt 5.3.3.2 andere medizinische Einschränkungen) • Ausschlusskriterium # 28 wurde ergänzt (Abschnitt 5.3.2 Ausschlusskriterien).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Erfassung des Blutbilds (Eosinophile) wurde zu Stratifizierungszwecken von Visite 3 auf Visite 1 verlegt (Abschnitt 5.1 gesamtes Studiendesign und <i>Flow Chart</i> und Abschnitt 5.7.1.1 allgemeine Prinzipien) • Zusätzliche Untersuchung von Immunglobulinen und T-Zellen, B-Zellen und natürlichen Killerzellen (<i>Natural Killer Cell</i>, TBNK) mittels Durchflusszytometrie (Abschnitt 5.1 gesamtes Studiendesign und <i>Flow Chart</i>) • Hinzugefügt: Visite bei vorzeitigem Abbruch des Prüfpräparates. Alle Patienten, welche vorzeitig das Prüfpräparat abgesetzt haben, beenden die Abläufe, welche für die Visite zum Abbruch des Prüfpräparates innerhalb von 4 Wochen+7 Tagen beschrieben wurden (Abschnitt 5.1 gesamtes Studiendesign und <i>Flow Chart</i> und Abschnitt 5.3.4 Abbruch des Prüfpräparates und Austritt aus der Studie) • Alle Wirksamkeitsanalysen werden mittels des ITT-Ansatzes basierend auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS) durchgeführt (Abschnitt 5.7.2.2 <i>Full Analysis Set</i>) • Text hinzugefügt, der die Verantwortlichkeiten des <i>Data Safety Monitoring Board</i> (DSMB) einschließt (Abschnitt 5.75.3 <i>Data Safety Monitoring Board</i>) <p>Amendment 2 (23. April 2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGIC- und PGIC-Bewertungen und Analysen wurden hinzugefügt • Aktualisierter Text der festlegt, wer für die Extensionsstudie geeignet ist und wann die <i>Follow-up</i>-Visite der Patienten, die nicht der Extensionsstudie beitreten, stattfindet (Abschnitt 5.1 gesamtes Studiendesign und <i>Flow Chart</i>) • Hinzugefügter Abschnitt (Abschnitt 5.7.5.2 <i>Independent Adjudication Committee</i> für unerwünschte kardiale Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiac Events</i> (MACE)) und Malignomen) <p>Administrative Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwei administrative Änderungen zum Studienprotokoll am 09. Juni 2014 und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>20. August 2014 die Klarstellungen, Konsistenzupdates und Korrektur von typographischen Fehlern einschlossen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dritte administrative Änderung fand am 26. August 2015 statt, bei dieser wurden Textabschnitte zur Vereinfachung der Logistik im Labor (alle ADA-positiven Proben von jedem möglichen Studienzeitpunkt werden auf neutralisierende Antikörper getestet) aktualisiert
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wichtige Änderungen der Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden im Verlauf der Studie im Rahmen von Amendments umgesetzt und finden sich im Studienbericht im Abschnitt 5.8.1 bzw. Appendix 13.1.1</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend), zur Studienteilnahme muss entsprechend internationaler Leitlinien und/oder verfügbarer EU Leitlinien eingeholt werden, bevor ein studienbezogenes Verfahren durchgeführt wird (lokale Vorschriften müssen bei der Festlegung der Zustimmungs-/Einverständnisanforderungen für Kinder und Eltern/Erziehungsberechtigte befolgt werden) • Weibliche und männliche Studienteilnehmer zwischen 12 und einschließlich 75 Jahren, zu Visite 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Teilnehmer, die zur ersten Visite 17 Jahre waren, aber danach 18 Jahre alt wurden, wurden zu Studienzwecken als Jugendliche betrachtet • Gebärfähige Frauen (<i>Women of childbearing potential (WOCBP)</i>) (nach der Menarche) müssen hocheffektive Mittel zur Geburtenkontrolle (bestätigt durch den Prüfarzt oder einen Beauftragten) verwenden. Hocheffektive Mittel zur Geburtenkontrolle schließen ein: sexuelle Enthaltung, vasktomierter Sexualpartner, Implanon, weibliche Sterilisation mittels Tubenverschließung, jedes effektive Intrauterin-pessar/Levonorgestrel Intrauterin-pessar, Depo-ProveraTM Injektionen, orale Kontrazeptiva, und Evra-PatchTM oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nuvaring™. WOCBP (nach Menarche) müssen zustimmen hocheffektive Verhütungsmethoden, wie oben definiert, beginnend vom Studieneinschluss über die gesamte Studiendauer und innerhalb von 16 Wochen nach letzter Dosis des Prüfpräparates zu nutzen und müssen zu Visite 1 negative Serum Schwangerschaftstestergebnisse haben</p> <p>Nicht-gebärfähige Frauen werden als Frauen definiert, welche entweder permanent sterilisiert (Hysterektomie, bilaterale Ovariectomie oder bilaterale Salpingectomie) oder postmenopausal sind. Frauen gelten als postmenopausal sofern sie für 12 Monate vor geplantem Datum der Randomisierung ohne einen alternativen medizinischen Grund amenorrhöisch waren. Folgende altersspezifische Anforderungen wurden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Frauen <50 Jahre wurden als postmenopausal betrachtet, sofern sie nach Einstellung exogener hormoneller Behandlungen und follikelstimulierender Hormonlevel im postmenopausalen Bereich, für 12 Monate oder länger amenorrhöisch waren ○ Frauen ≥50 Jahre werden als postmenopausal betrachtet, wenn sie nach Einstellung exogener hormoneller Behandlungen für 12 Monate oder länger amenorrhöisch waren • Alle männlichen Patienten, die sexuell aktiv sind, mussten der Nutzung doppelter kontrazeptiver Barrieremethoden (Kondom mit Spermizid) von der ersten Dosis des Prüfpräparates an bis 16 Wochen nach der letzten Dosis, zustimmen • Gewicht von ≥40 kg • Bekanntes ärztlich-diagnostiziertes Asthma, welches für mindestens 12 Monate vor Visite 1 die Behandlung mit einer mittleren bis hohen Dosis ICS (äquivalent zu einer täglichen Gesamtdosis von >250 µg Fluticason-Trockenpulver) und einem LABA bedarf. Äquivalente Dosen zu Fluticason-Trockenpulver finden sich in Appendix E des Studienprotokolls (Appendix 13.1.1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte Behandlung mit ICS und LABA für mindestens 3 Monate vor Visite 1 mit oder ohne OCS und zusätzlichen Asthma-<i>Controllern</i>. ICS und LABA können Teil eines Kombinationsproduktes sein oder durch unabhängige Inhalationsgeräte gegeben werden <ul style="list-style-type: none"> ○ Für Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter sollte die ICS-Dosis >500 µg/Tag Fluticasonpropionat Trockenpulver oder ein tägliches Äquivalent sein. Für ICS/LABA Kombinationspräparate sollte die landesspezifisch bestimmte höchste Erhaltungsdosis das ICS Kriterium erfüllen ○ Für Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren sollte die ICS-Dosis ≥500 µg/Tag Fluticasonpropionat Trockenpulver oder ein tägliches Äquivalent sein. Für ICS/LABA Kombinationspräparate sollte die landesspezifisch bestimmte mittelstarke Erhaltungsdosis das ICS Kriterium erfüllen ○ Sofern Teilnehmer mehr als einen Typ von ICS-beinhalten der Medikation anwenden, sollte jedes in Fluticasonäquivalente umgerechnet und aufsummiert werden, um die tägliche Gesamtdosis für den Studienteilnehmer abzuleiten. Wenn für Patienten ≥18 Jahren die tägliche Summe >500 µg Fluticasonpropionatäquivalente Trockenpulverrezeptur war, waren die Patienten geeignet, an der Studie teilzunehmen. Wenn für Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren die tägliche Summe ≥500 µg Fluticasonpropionatäquivalente Trockenpulverrezeptur war, waren die Patienten geeignet, um an der Studie teilzunehmen • Erlaubt waren zusätzlich erhaltende Asthma-<i>Controller</i>-Medikationen, die im jeweiligen Land eine örtliche Zulassung zur Asthmatherapie hatten (z.B. Tiotropium, LTRA, Cromone, Theophyllin und OCS) und mindestens 30 Tage vor Visite 1 angewendet wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorhersage einer prä-Bronchodilatator (BD) FEV₁ von <80% (<90% für Patienten zwischen 12 bis 17 Jahren) an Visite 2 (Woche -3) • Mindestens 2 dokumentierte Asthmaexazerbationen innerhalb der 12 Monate vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend), die eine Anwendung von systemischen Kortikosteroiden oder vorübergehende Erhöhung der üblichen Erhaltungsdosis von OCS des Patienten (bezieht sich auf Abschnitt 4.1.1 des Studienprotokolls; Appendix 13.1.1) erfordern. Für Patienten, die innerhalb von 30 Tagen ihres fehlgeschlagenen Screenings erneut gescreent werden, sollte die Kalkulation dieses 12 Monatszeitraums basierend auf dem ursprünglichen Datum der Einverständniserklärung erfolgen • ACQ-6 Score $\geq 1,5$ zur Visite 1 (Woche -4) • Dokumentierte post-BD Reversibilität in FEV₁ von $\geq 12\%$ und ≥ 200 mL in FEV₁ innerhalb 12 Monaten vor Visite 1. Sofern keine bekannte Dokumentation verfügbar war, musste die Reversibilität an Visite 2 bewiesen und dokumentiert werden <p>Einschlusskriterien zur Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einzig für WOCBP: hatte einen negativen Urin-Schwangerschaftstest vor der Gabe des Prüfpräparates an Visite 4 • Einhaltung von mindestens einer der folgenden Bedingungen über einen Zeitraum von 7 Tagen vor der Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ >2 Tage mit Tages- oder Nacht-Symptom-Scores ≥ 1 ○ Anwendung von <i>Rescue short-acting</i> β_2-Agonisten (SABA) >2 Tagen ○ ≥ 1 nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma • prä-BD FEV₁ von <80% vorhergesagt (<90% vorhergesagt für Patienten von 12 bis 17 Jahren) am Tag der Visite der Randomisierung • Teilnehmer zeigten akzeptable Inhalationsgerät-, <i>Peak Flow Meter</i>- und Spirometrie-Techniken während <i>Run-In</i> (von Visite 2 zu Visite 4)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 70% <i>Compliance</i> mit gewöhnlichen Asthma-Controllern ICS-LABA während <i>Run-In</i> Phase (von Visite 2 zu Visite 4) basierend auf dem Asthmatagebuch. Patienten, welche eine Asthmaexazerbation während der <i>Run-In</i> Phase erfahren haben, waren vorübergehend unfähig, ihr Tagebuch aufgrund von Krankheit oder Hospitalisierung fertigzustellen. In diesen Fällen wurde die ICS-LABA <i>Compliance</i> für die Zeit nach beendeter systemischer Kortikosteroid-Therapie, berechnet • Minimum 80% <i>Compliance</i> beim Ausfüllen von elektronischer patientenberichteter Ergebnisse (<i>electronic patient-reported outcome</i> (ePRO)) <ul style="list-style-type: none"> ○ 80%ige <i>Compliance</i> wurde basierend auf dem abgeschlossenen Asthmatagebuch definiert (jeweils 8 morgendliche und abendliche Einträge in den letzten 10 Tagen der <i>Run-In</i> Phase) <p>Einschlusskriterium für optionale pharmakogenetische Forschung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung einer Einverständniserklärung für PGx-Proben und Analysen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere klinisch wichtige pulmonale Erkrankung als Asthma (z.B. aktive Lungeninfektion, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Bronchiektasie, Lungenfibrose, Mukoviszidose, Adipositas-Hypoventilationssyndrom, Lungenkrebs, Alpha 1 Anti-Trypsin Mangel, und Primäre Ciliäre Dyskinesie) oder jemals mit Lungen- oder systemischer Erkrankung, andere als Asthma, diagnostiziert, die mit erhöhter peripherer Eosinophilzahl (z.B. allergische bronchopulmonare Aspergillose/Mykose, Churg-Strauss Syndrom, Hypereosinophilie-Syndrom) assoziiert ist

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Jede Erkrankung, einschließlich, aber nicht begrenzt auf kardiovaskuläre, gastrointestinale, hepatische, renale, neurologische, muskuloskeletale, infektiöse, endokrine, metabolische, hämatologische, psychiatrische oder wesentliche physische Beeinträchtigung welche nach Meinung des Prüfarztes nicht stabil war und möglicherweise: <ul style="list-style-type: none"> ○ die Sicherheit der Patienten innerhalb der Studie beeinträchtigen, ○ die Ergebnisse der Studie oder deren Interpretationen beeinflussen, ○ die Fähigkeit des Patienten die gesamte Studiendauer zu absolvieren, erschweren könnte • Bekannte Allergie oder Reaktion auf die Rezeptur des Prüfpräparates • Bekannte Anaphylaxie auf jegliche biologische Therapie • Parasitäre Helmintheninfektion, diagnostiziert innerhalb von 24 Wochen vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (soweit zutreffend), die entweder nicht mit Standardtherapie behandelt wurde oder nicht auf diese angesprochen hat • Akute obere oder untere Atemwegsinfektionen, die Antibiotika oder antivirale Medikamente innerhalb von 30 Tagen vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend), oder während der <i>Screening/Run-In</i> Phase erfordern • Jeglicher klinisch signifikante abnormale Befund bzgl. körperlicher Untersuchungen, Vitalparametern, Hämatologie, klinischer Chemie oder Urinanalyse während der <i>Screening/Run-In</i> Phase, welcher nach Meinung des Prüfarztes den Patienten aufgrund seiner/ihrer Teilnahme in der Studie einem Risiko aussetzt oder die Ergebnisse der Studie oder die Fähigkeit des Patienten, die gesamte Studiendauer zu absolvieren, beeinflussen könnte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Jede klinisch signifikante kardiale Erkrankung oder jede EKG-Abnormität, beobachtet während der <i>Screening/Run-In</i> Phase, welche nach Meinung des Prüfarztes den Patienten einem Risiko aussetzt oder die Studienbewertung beeinträchtigt • Bekannter Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 12 Monaten vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend) • Hepatitis B-Oberflächenantigen- oder Hepatitis C-Virus Antikörper Serologie positive Patienten oder Patienten mit positiver medizinische Vorgeschichte für Hepatitis B oder C. Patienten mit bekannter Hepatitis B-Impfung ohne Hepatitis B-Vorerkrankung, konnten eingeschlossen werden • Bekannte Immunschwächekrankheit, einschließlich positivem HIV-Test • Gegenwärtiger Raucher oder früherer Raucher mit einer Rauchervergangenheit von ≥ 10 Packungsjahren • Krebsvergangenheit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die ein Basalzellkarzinom, lokalisiertes Plattenepithelkarzinom oder Karzinom in situ der Zervix hatten, waren geeignet, vorausgesetzt, dass die Patienten in Remission waren und die kurative Therapie mindestens 12 Monate vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (wenn zutreffend) beendet war ○ Patienten, die andere Malignome hatten, waren geeignet, vorausgesetzt, dass die Patienten in Remission waren und die kurative Therapie mindestens 5 Jahre vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend) beendet war

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung von immunsuppressiver Medikation (einschließlich aber nicht limitiert auf: Methotrexat, Troleandomycin, Cyclosporin, Azathioprin, intramuskuläres langwirksames Kortikosteroid-Depot oder jede anti-entzündliche Therapie) innerhalb von 3 Monaten vor Datum der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend). Chronische Erhaltungstherapie mit Prednison für die Asthmabehandlung war erlaubt. • Behandlung mit Immunglobulin oder Blutprodukten innerhalb von 30 Tagen vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (wenn zutreffend) • Behandlung mit jeglichem vermarkteten (z.B. Omalizumab) oder in der klinischen Prüfung befindlichen Biologikum innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten, je nach dem was länger her war, vor Datum der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend) • Erhalt von attenuierten Lebendimpfstoffen innerhalb von 30 Tagen vor dem Tag der Randomisierung; Ausnahme für jugendliche Teilnehmer in der EU: innerhalb 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten, je nach dem was länger war, vor Datum der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend): <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhalt von inaktiven/abgetöteten Impfstoffen (z.B. inaktiver Influenza) war erlaubt, vorausgesetzt, diese wurde nicht innerhalb von einer Woche vor/nach einer Gabe des Prüfpräparats gegeben • Erhalt eines Prüfpräparates, welches kein Biologikum ist, innerhalb von 30 Tage oder 5 Halbwertszeiten vor Randomisierung, je nach dem was länger war • Zuvor in einer Benralizumab (MEDI-563) Studie randomisiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Beginn einer neuen Hyposensibilisierung war innerhalb von 30 Tagen vor Datum der Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend), nicht erlaubt. Hyposensibilisierung beginnend vor diesem Zeitraum oder als routinemäßiger Bestandteil der saisonalen Behandlung der Patienten war erlaubt. Falls die Immuntherapie als Injektion geliefert wurde, sollte eine Unterbrechung von 7 Tagen zwischen Immuntherapie und Verabreichung des Prüfpräparates liegen • Gegenwärtige Anwendung von jedem oralen oder ophthalmischen nicht-selektiven β-adrenergen Antagonisten (z.B. Propranolol) • Geplante chirurgische Eingriffe während der Durchführung der Studie • Gegenwärtig stillende oder laktierende Mütter • Vorherige Randomisierung in der aktuellen Studie • Gleichzeitiger Einschluss in einer anderen klinischen Studie • AstraZeneca Mitarbeiter, die in der Planung und/oder Durchführung der Studie involviert sind • Mitarbeiter der Studienzentren oder jede andere Person, die in der Durchführung der Studie involviert sind oder direkte Familienmitglieder solcher Personen • Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Spiegel $\geq 2,5$ über dem oberen Grenzwert des Normwertes, bestätigt während der <i>Screening</i> Phase. • 5-Lipoxygenase-Inhibitoren (z.B. Zileuton) und Roflumilast waren verboten. <p>Ausschlusskriterium für optionale pharmakogenetische Forschung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige allogene Knochenmarkstransplantation • Nicht-Leukozyten-depletierte Vollbluttransfusion innerhalb von 120 Tagen vor Probensammlung für genetische Analysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung:</p> <p>Multizentrische Studie durchgeführt in 374 Studienzentren in 17 Ländern</p> <p>Insgesamt randomisierten 286 von 374 Studienzentren in 17 Ländern mindestens 1 Teilnehmer (Australien, Brasilien, Bulgarien, Tschechien, Frankreich, Italien, Mexiko, Peru, Polen, Russland, Südafrika, Südkorea, Spanien, Türkei, Vereinigtes Königreich, USA, Vietnam)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Erwachsene sowie Jugendliche Studienteilnehmer in der „restlichen Welt“ bzw. außerhalb der EU (Rest-of-World (RoW, nicht EU Staaten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Visite 4-Visite 7:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen ○ <i>Visite 8-Visite 16:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen • Arm B: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Visite 4-Visite 7:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen ○ <i>Visite 8-Visite 16:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 8 Wochen ergänzt durch Placeboinjektion in der dazwischenliegenden Woche 4 • Arm C: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Visite 4-Visite 7:</i> Passendes Placebo, s.c. alle 4 Wochen ○ <i>Visite 8-Visite 16:</i> Passendes Placebo, s.c. alle 4 Wochen <p>Jugendliche Teilnehmer in EU Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Visite 4-Visite 7:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen ○ <i>Visite 8-Visite 16:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 8 Wochen • Arm B: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Visite 4-Visite 7:</i> Passendes Placebo, s.c. alle 4 Wochen ○ <i>Visite 8-Visite 16:</i> Passendes Placebo, s.c. alle 8 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Asthmaexazerbationsrate <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von der Baseline in prä-BD FEV₁ zur Woche 48 • Veränderung von der Baseline im Asthmasymptom-Gesamtscore zur Woche 48 • Anteil Patienten mit ≥ 1 Asthmaexazerbation • Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation • Jährliche Rate von Asthmaexazerbationen, die mit Notaufnahme/dringender Pflegevisite oder Hospitalisierung verbunden waren • Veränderung von der Baseline in der Gesamtanwendung der Notfallmedikation (durchschnittliche Hübe/Tag) • Veränderung von der Baseline in post-BD FEV₁ zur Woche 48 • Veränderung von der Baseline im Morgen und Abend PEF zur Woche 48 • Veränderung von der Baseline der Asthma-Symptom Tages-/ Nachtwerte zur Woche 48 • Veränderung der Baseline im Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma und benötigter Notfallmedikation • ACQ-6: Veränderung von Baseline und <i>Responder</i>-Status zur Woche 48 • AQLQ(S)+12: Veränderung von Baseline und <i>Responder</i>-Status zur Woche 48 • Ressourcenausnutzung im Gesundheitswesen: Anzahl Tage/Zeiten der Ressourcenausnutzung • WPAI/CIQ: prozentualer Anteil an Beeinträchtigungen für Abwesenheit, Anwesenheit, Verlust der Arbeitsproduktivität und Aktivitätsbeeinträchtigung • EQ-5D-5L: Antworten für jede Dimension und VAS-Scale • CGIC und PGIC: Antwortkategorien und <i>Responder</i>-Status • Pharmakokinetik • ADA

		<p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Laborparameter • Elektrokardiogramm • Körperliche Untersuchung <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blut-Eosinophile • Serum Biomarker <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiententagebuch: Zweimal täglich zu Visite 2 bis Studienende sowie bei Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation • ACQ-6: anhand elektronischem Patiententagebuch zur Woche -4 (Visite 1 - Einschluss) im Studienzentrum, zwischen Woche -3 und Woche ≤ 1 (Visite 3) erfolgt die Dokumentation auf wöchentlicher Basis (± 1 Tag). Nach Randomisierung (Woche 0), erfolgt die Erhebung alle 2 Wochen (± 1 Tag) über die gesamte Behandlungsdauer • AQLQ(S)+12: anhand elektronischem Patiententagebuch erstmalig an Visite 4 (Randomisierung). Nach Randomisierung (Woche 0), erfolgt die Erhebung alle 4 Wochen (± 1 Tag) über die gesamte Behandlungsdauer • WPAI+CIQ: Erstmalige Erhebung an Visite 4. Danach alle 4 Wochen (± 1 Tag) über die gesamte Behandlungsdauer • EQ-5D-5L: Wöchentliche Erhebung (± 1 Tag). Beginn der Erhebung am Tag der Randomisierung (Woche 0 - Visite 4) bis Studienende • CGIC+PGIC: Erhebung an Woche 16, 24, 32 und am Behandlungsende • Ressourcennutzung im Gesundheitswesen: An Visite 1 (Woche -4) mit einjährigem Erinnerungszeitraum • Asthmaexazerbation: Erhebung von Woche 0 (Visite 4 - Beginn der Behandlung) bis Ende der Behandlung, bei Abbruch der Studienmedikation und außerplanmäßig • Prä-BD Spirometrie: Zur Woche 0, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 48 (Ende der Behandlung) sowie bei Abbruch der Studienmedikation und außerplanmäßig
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Post-BD Spirometrie: Woche 0, 10, 48 (Ende der Behandlung) sowie bei Abbruch der Studienmedikation • UE: Erhebung während der <i>on-treatment</i> Phase <p>Alle Erhebungszeitpunkte gemäß Studienplan (vgl. Studienbericht)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b. Ansonsten keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bzgl. des primären Endpunktes <i>jährliche Asthmaexazerbationsrate</i> betrug die geplante Aufnahme von Teilnehmern insgesamt ca. 756 Erwachsene und Jugendliche sowie ca. 252 Erwachsene und Jugendliche mit Eosinophilen Blutwerten von $\geq 300/\mu\text{L}$ zur Baseline. Diese Gruppengröße war notwendig, um 90% Power zwecks Detektion einer 40%igen Reduktion in beiden Benralizumab-Dosisregimen vs. Placebo zu erreichen. Zur Berechnung wurde ein zweiseitiges, 4%iges Alpha-Testlevel und eine jährliche Placeborate von 0,88 Ereignissen/Teilnehmern herangezogen. Die Stichprobengröße basiert auf Simulationen und einer negativen Binominalverteilung.</p> <p>Die Studie basiert zudem auf einem 2:1 Verhältnis: Teilnehmer mit einer Eosinophilenzahl im Blut von $\geq 300/\mu\text{L}$ und $< 300/\mu\text{L}$. Daher Einschluss von 126 Patienten/Arm (insgesamt ca. 378 Teilnehmer) mit Baseline eosinophilen Blutwerten $< 300/\mu\text{L}$. Das Stratum $< 300/\mu\text{L}$ wurde für Erwachsene geschlossen, wenn insgesamt etwa 378 erwachsene- und jugendliche Patienten im Stratum randomisiert wurden. Insgesamt wurden 1134 erwachsene- und jugendliche Teilnehmer hinsichtlich Randomisierung erwartet. Ungefähr 150 von diesen 1134 Patienten wurden in der ECG Sub-Studie eingeschlossen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Kalkulation des zweiseitigen, 4%igen Alpha-Testlevels und der jährlichen Placeborate von 0,88 Ereignissen/Teilnehmern basiert auf publizierten Daten und Phase-II MI-CP220 Zwischenstudien Daten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zur besseren Abschätzung der Gesamtrate an Exazerbationen sowie Gestaltparametern wurde eine verblindete Neu-Einschätzung der Stichprobengröße vorgenommen. Für die Neu-Einschätzung der Stichprobengröße wurde die verblindete Schätzung der Gesamtexazerbationsrate sowie der negativen Binomialverteilung der gepoolten Daten aller Gruppen (Placebo und Benralizumab (für Patienten mit Blutwerten Eosinophilen $\geq 300/\mu\text{L}$)) genutzt. Die gepoolten Studienzusammenfassungen beinhalten keine Information die evtl. die Behandlungszuordnung wiedergeben könnten (z.B. post-Randomisierungs Bluteosinophilen Levels). Der Review wurde durchgeführt, bevor der letzte Patient mit Werten von $\geq 300/\mu\text{L}$ randomisiert war. Die Exazerbationsrate und die negative Binomialverteilung wurden mittels des Ansatzes maximaler Wahrscheinlichkeit, wie durch Friede und Schmidli 2010 vorgeschlagen, geschätzt. Dieser Review resultiert nicht in einem Anstieg der Stichprobengröße. Da der Review verblindet durchgeführt wurde, wurde eine Adjustierung des Typ I Fehlers benötigt. Der verblindete Datenreview wurde von AZ-internem Personal oder seinen Beauftragten durchgeführt und die vollständigen detaillierten Angaben des Reviews in dem verblindeten Daten-Review-Plan spezifiziert.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS.
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Stratifizierung der Randomisierung mittels:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (Erwachsene oder Jugendliche) • Land (bei Erwachsenen)/Region (innerhalb der EU/außerhalb der EU bei Jugendlichen) • Peripheres Blutbild Eosinophile ($\geq 300/\mu\text{L}$ oder $<300/\mu\text{L}$) <p>Randomisierungscodes wurden strikt sequentiell in jedem Stratum zugewiesen.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Randomisierungs-codes wurden strikt sequentiell in jedem Stratum zugewiesen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitlich-basierter Ansatz (jährliche Exazerbationsrate = $365,25 \times$ Gesamtzahl von Exazerbationen/Gesamtdauer des <i>Follow-up</i> innerhalb der Behandlungsgruppe (Tage)) • Modell bezog folgende Kovariaten ein: Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, Aufrechterhaltung OCS (ja/nein). Als <i>Offset</i>-Variable wurde die dazugehörige <i>Follow-up</i> Zeit genutzt • Einbezug 95%-KI, zweiseitiger p-Wert <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> Test zur Analyse des Anteils von Patienten mit ≥ 1 Exazerbation inkl. der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr und OCS-Behandlung • <i>Cox-Proportional-Hazard</i>-Modell für <i>Time-to-Event</i>-Analysen (Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation) inkl. der Kovariaten: Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr und OCS-Behandlung • MMRM-Analyse zur Auswertung der Veränderungen zur Baseline bzgl: <ul style="list-style-type: none"> ○ prä-BD FEV1 ○ Gesamtscore der Asthmasymptome, sowie Tagesscore und Nachtscore ○ Einsatz von Notfallmedikation ○ morgendlichen und abendlichen PEF ○ Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma, die eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung mit Notfallmedikation erfordern</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ACQ-6 ○ AQLQ(S)+12 <ul style="list-style-type: none"> • <i>Responder</i>-Variablen für ACQ-6 und AQLQ(S)+12 wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr und OCS-Behandlung • Veränderung zur Baseline der EQ-5D VAS wird deskriptiv und zusammenfassend dargestellt. Zudem werden <i>shift tables</i> für den EQ-5D-5L für jede Dimension erstellt • Auswertungen zum WPAI+CIQ erfolgen deskriptiv • Prozentuale Angabe sowie Angaben zur Teilnehmerzahl werden pro Behandlungsgruppe für: <ul style="list-style-type: none"> ○ Baseline Eosinophilenzahlen im Blut von $\geq 300/\mu\text{L}$ and $< 300/\mu\text{L}$ ○ CGIC/PGIC dargestellt • Prozentuale Veränderung der Bluteosinophilenzahl zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels MMRM-Analyse ermittelt
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Bei Teilnehmern mit Eosinophilen Blutzahlen von $\geq 300/\mu\text{L}$ zur Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OCS-Anwendung zur Baseline (ja/nein) • Geschlecht • Alter (< 18, ≥ 18-65 und ≥ 65 Jahren) • Region (Asien, Zentral- und Ost-Europa, West-Europa und Türkei, Nord-Amerika, RoW) • BMI (≤ 35, > 35 kg/m²) • Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr (2, 3, ≥ 4 Exazerbationen) • Ethnie • Nasenpolypen (ja/nein) • Immunglobulin E (IgE) (≤ 30 KU/L, > 30-≤ 700 KU/L, > 700 KU/L) • atopischer Status (ja/nein) • vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja/nein)

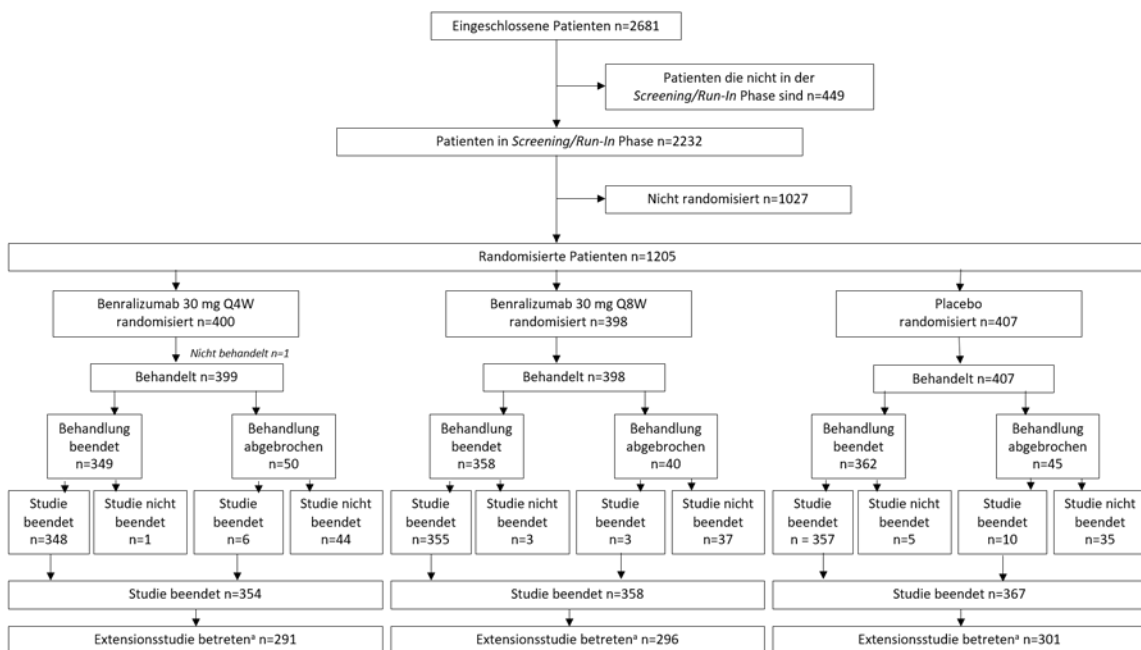
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zusätzlich durchgeführte Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline Eosinophile Blutzahlkategorien (<150/μL, 150-299/μL, 300-449/μL, ≥450/μL) • Baseline Eosinophilen Blutzahlkategorien des zentralen Referenzlabores (<150/μL, 150-299/μL, 300-449/μL, ≥450/μL). Die Ergebnisse aus dem Referenzlabor zur Visite die zur Randomisierung der Teilnehmer genutzt werden (z.B. Visite 1 für Teilnehmer randomisiert nach Studienprotokoll-Amendment 1 oder Visite 3 für Teilnehmer randomisiert vor Studienprotokoll-Amendment 1), wurden verwendet <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Missing at Random (MAR)</i> • <i>Partial Dropout Reason-based Multiple Imputation (Partial-DRMI)</i> • <i>Dropout Reason-based Multiple Imputation (DRMI)</i> <p>Unterstützende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die jährliche Exazerbationsrate wird auf Basis derjenigen Exazerbationen dargestellt, die mit einem Besuch in der Notaufnahme oder Hospitalisierung, nur mit einem Besuch in der Notaufnahme bzw. nur mit einer Hospitalisierung, verbunden sind. Sie wurde mittels derselben Methode wie für primäre Analysen analysiert (für Patienten mit Eosinophilenzahlen im Blut zur Baseline ≥300 μL)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Gesamt: n=1205 A: n=400 (Q4W) B: n=398 (Q8W) C: n=407 (Placebo)</p> <p>b) Gesamt: n=1204 A: n=399 (Q4W) B: n=398 (Q8W) C: n=407 (Placebo)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		c) Gesamt: n=1204 A: n=399 (Q4W) B: n=398 (Q8W) C: n=407 (Placebo)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Behandlung abgebrochen: n=135 (11,2%): Verteilung der Teilnehmer war zwischen den Gruppen gleich. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Behandlung waren insgesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmerentscheidung: 4,6% • Andere: 2,2% • UE: 1,8% <p>116 von 135 Teilnehmern, die die Behandlung abgebrochen haben, brachen auch die Studie ab. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass die Teilnehmeranzahl derer, die die Behandlung aufgrund von UE im Benralizumab Q8W Arm (9 Teilnehmer, siehe Tabelle 8, Studienbericht) abgebrochen haben, sich von der Teilnehmeranzahl die aufgrund von UE in den Nebenwirkungen (10 Teilnehmer, siehe Tabelle 48, Studienbericht) abgebrochen haben, unterscheidet. Hauptgrund für den Abbruch des einzelnen Patienten war eine Teilnehmerentscheidung, die jedoch als UE auf der finalen <i>Electronic Case Report Form</i> (eCRF) Seite eingetragen wurde.</p> <p>In der Placebogruppe brachen 5 Patienten die Behandlung wegen UE ab (Tabelle 8), während in der Sicherheitstabelle 48 3 Patienten gelistet waren, die die Behandlung aufgrund von UE abbrachen. Diese 2 zusätzlichen Teilnehmer starben während der Studie und wurden als Abbruch aufgrund von UE falsch auf der eCRF Seite erfasst (siehe Abschnitt 8.3.1).</p> <p>Studie abgebrochen: n=126 (10,5%)</p> <p>Der Anteil der Teilnehmer, die die Studie abgebrochen haben, war zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Hauptgründe für den Abbruch der Studie waren insgesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmerentscheidung: 4,3% • <i>Lost to Follow-up</i>: 1,2% • Andere: 2,7%

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 19. September 2013 Letzte Visite des letzten Teilnehmers: 05. April 2016 Studienende: Die Studie ist beendet, der Abschluss erfolgte gemäß Prüfplan Datenbankschluss: 11. Mai 2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Abschluss der Studie nach Prüfplan

a: nach CONSORT 2010.

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



Von neun Patienten, die die Behandlung aber nicht die Studie beendet haben, wurden vier aufgrund Teilnehmerentscheidung, zwei wegen *lost to follow-up* und zwei aus anderen Gründen ausgeschlossen. Ein Patient starb.
 a. Nur Patienten, die die Behandlung und die Studie abgeschlossen haben konnten in die BORA Extensionsstudie übergehen. Die Anzahl Studienteilnehmer bei Studieneintritt in die BORA steht als *data on file* zur Verfügung.

Tabelle 4-194 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CALIMA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer festgelegten Benralizumab-Dosis von 30 mg, die subkutan bei Patienten mit Asthmaexazerbationen und unkontrolliertem Asthma gegeben wird, welche inhalative Kortikosteroide plus langwirksame β_2 -Agonisten (ICS-LABA) mit oder ohne orale Kortikosteroide (OCS) und zusätzliche Asthma-Controller erhalten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1:1; Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer)</p> <p>Verblindung: doppelt-verblindet</p> <p>Studienhorizont: 64 Wochen</p> <p>Design: dreiarstig, placebokontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1 (13. Mai 2014):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss von Jugendlichen (12-17 Jahren) und um Patienten mit mittlerer ICS Dosis in der Studie, einschließlich verschiedener Dosisregime für Jugendliche in der EU sowie verschiedener Gewichtsanforderungen (z.B. 40 kg als unterste Körpergewichtsgrenze) zu berücksichtigen • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums # 18, um attenuierten Lebendimpfstoff bei jugendlichen Patienten in der EU innerhalb einer definierten Zeitspanne zu erlauben (Abschnitt 5.3.2 Ausschlusskriterien, Abschnitt 5.3.3.2 andere medizinische Einschränkungen) • Ausschlusskriterium # 29 wurde ergänzt (Abschnitt 5.3.2 Ausschlusskriterien) • Erfassung des Blutbilds (Eosinophile) wurde zu Stratifizierungszwecken von Visite 3 auf Visite 1 verlegt (Abschnitt 5.1 gesamtes Studiendesign und <i>Flow Chart</i> und Abschnitt 5.7.1.1 allgemeine Prinzipien)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zusätzliche Untersuchung von Immunglobulinen und T-Zellen, B-Zellen und natürlichen Killerzellen (<i>Natural Killer Cell</i>, TBNK) mittels Durchflusszytometrie (Abschnitt 5.1 gesamtes Studiendesign und <i>Flow Chart</i>) • Hinzugefügt: Visite bei vorzeitigem Abbruch des Prüfpräparates. Alle Patienten, die vorzeitig das Prüfpräparat abgesetzt haben, beenden die Abläufe, welche für die Visite zum Abbruch des Prüfpräparates innerhalb von 4 Wochen+7 Tagen beschrieben wurden (Abschnitt 5.1 gesamtes Studiendesign und <i>Flow Chart</i> und Abschnitt 5.3.4 Abbruch des Prüfpräparates und Austritt aus der Studie) • Alle Wirksamkeitsanalysen werden mittels des ITT-Ansatzes basierend auf dem <i>Full Analysis Set</i> (FAS) durchgeführt (Abschnitt 5.7.2.2 Full Analysis Set) • Text hinzugefügt, der die Verantwortlichkeiten des <i>Data Safety Monitoring Board</i> (DSMB) einschließt (Abschnitt 5.7.5.3 <i>Data Safety Monitoring Board</i>). <p>Amendment 2 (16. März 2015):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGIC- und PGIC-Bewertungen und Analysen wurden hinzugefügt • Aktualisierter Text der festlegt, wer für die Extensionsstudie geeignet ist und wann die <i>Follow-up</i>-Visite der Patienten, die nicht der Extensionsstudie beitreten, stattfindet (Abschnitt 5.1 gesamtes Studiendesign und <i>Flow Chart</i>) • Hinzugefügter Abschnitt (Abschnitt 5.7.5.2 <i>Independent Adjudication Committee</i> für unerwünschte kardiale Ereignisse (<i>Major Adverse Cardiac Events</i> (MACE)) und Malignomen). <p>Administrative Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drei administrative Änderungen zum Studienprotokoll am 22. Mai 2014, 04. Juni 2014 und 11. August 2014 die Klarstellungen, Konsistenzupdates und Korrektur von typographischen Fehlern einschlossen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vierte administrative Änderung fand am 26. August 2015 statt, bei der Textabschnitte zur Vereinfachung der Logistik im Labor (alle ADA-positiven Proben von jedem möglichen Studienzeitpunkt werden auf neutralisierende Antikörper getestet) aktualisiert wurden
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wichtige Änderungen der Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden im Verlauf der Studie im Rahmen von Amendments umgesetzt und finden sich im Studienbericht im Abschnitt 5.8.1 bzw. Appendix 13.1.1</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschriebene Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend), zur Studienteilnahme muss entsprechend internationaler Leitlinien und/oder verfügbarer EU Leitlinien eingeholt werden bevor irgendein studienbezogenes Verfahren durchgeführt wird (lokale Vorschriften müssen bei der Festlegung der Zustimmungs-/Einverständnisanforderungen für Kinder und Eltern/Erziehungsberechtigte befolgt werden) • Weibliche und männliche Studienteilnehmer zwischen 12 und einschließlich 75 Jahren, zu Visite 1 <ul style="list-style-type: none"> ○ Teilnehmer, die zur ersten Visite 17 Jahre waren, aber danach 18 Jahre alt wurden, wurden zu Studienzwecken als Jugendliche betrachtet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="895 277 1383 1384"> <p>• Gebärfähige Frauen (<i>Women of childbearing potential (WOCBP)</i>) (nach der Menarche) müssen hocheffektive Mittel zur Geburtenkontrolle (bestätigt durch den Prüfarzt) verwenden. Hocheffektive Mittel zur Geburtenkontrolle schließen ein: sexuelle Enthaltung, vasktomierter Sexualpartner, Implanon, weibliche Sterilisation mittels Tubenverschließung, jedes effektive Intrauterin-pessar/Levonorgestrel Intrauterin-pessar, Depo-ProveraTM Injektionen, orale Kontrazeptiva, und Evra-PatchTM oder NuvaringTM. WOCBP müssen zustimmen hocheffektive Verhütungsmethoden, wie oben definiert, beginnend vom Studieneinschluss über die gesamte Studiendauer und innerhalb von 16 Wochen nach letzter Dosis des Prüfpräparates zu nutzen und müssen zu Visite 1 negative Serum Schwangerschaftstestergebnisse haben</p> <p>Nicht-gebärfähige Frauen werden als Frauen definiert, welche entweder permanent sterilisiert (Hysterektomie, bilaterale Ovarektomie oder bilaterale Salpingectomy) oder postmenopausal sind. Frauen gelten als postmenopausal sofern sie für 12 Monate vor geplantem Datum der Randomisierung ohne einen alternativen medizinischen Grund amenorrhöisch waren. Folgende altersspezifische Anforderungen wurden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="943 1397 1383 1637">○ Frauen <50 Jahre wurden als postmenopausal betrachtet, sofern sie nach Einstellung exogener hormoneller Behandlungen und follikelstimulierender Hormonlevel im postmenopausalen Bereich für 12 Monate oder länger amenorrhöisch waren <li data-bbox="943 1650 1383 1794">○ Frauen ≥50 Jahre werden als postmenopausal betrachtet, wenn sie nach Einstellung exogener hormoneller Behandlungen für 12 Monate oder länger amenorrhöisch waren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alle männlichen Patienten, die sexuell aktiv sind, mussten der Nutzung doppelter kontrazeptiver Barriere- methoden (Kondom mit Spermizid) von der ersten Dosis des Prüfpräparates an bis 16 Wochen nach der letzten Dosis, zustimmen • Gewicht von ≥ 40 kg • Bekanntes ärztlich-diagnostiziertes Asthma, welches für mindestens 12 Monate vor Visite 1 die Behandlung mit mittlerer bis hoher Dosis ICS (äquivalent zu einer täglichen Gesamtdosis von >250 μg Fluticason-Trockenpulver) und einem LABA bedarf. Äquivalente Dosen zu Fluticason-Trockenpulver finden sich in Appendix E des Studienprotokolls (Appendix 13.1.1) • Dokumentierte Behandlung mit ICS und LABA für mindestens 3 Monate vor Visite 1 mit oder ohne OCS und zusätzlichen Asthma-<i>Controllern</i>. ICS und LABA können Teil eines Kombinationsprodukts sein oder durch unabhängige Inhalationsgeräte gegeben werden. ICS Dosis sollte ≥ 500 μg Fluticasonpropionat Trockenpulver-rezeptur/Tag bzw. einem Äquivalent entsprechen. Für ICS/LABA Kombinationspräparate sollte die landesspezifisch-bestimmte mittelstarke Erhaltungsdosis das ICS Kriterium erfüllen <ul style="list-style-type: none"> ○ Sofern Teilnehmer mehr als einen Typ von ICS-beinhaltenender Medikation anwenden, sollte jedes in Fluticasonäquivalente umgerechnet und aufsummiert werden, um die tägliche Gesamtdosis für den Studienteilnehmer abzuleiten • Erlaubt waren zusätzlich erhaltende Asthma-<i>Controller</i>-Medikationen, die im jeweiligen Land eine örtliche Zulassung zur Asthmatherapie hatten (z.B. Tiotropium, LTRA, Cromone, Theophyllin und OCS) und mindestens 30 Tage vor Visite 1 angewendet wurden • Vorhersage einer prä-Bronchodilatator (BD) FEV₁ von $<80\%$ ($<90\%$ für Patienten zwischen 12 bis 17 Jahren) an Visite 2 (Woche -3).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 2 dokumentierte Asthmaexazerbationen innerhalb der 12 Monate vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend), die eine Anwendung von systemischen Kortikosteroiden oder vorübergehende Erhöhung der üblichen Erhaltungsdosis von OCS des Patienten (bezieht sich auf Abschnitt 4.1.1 des Studienprotokolls; Appendix 13.1.1) erfordern. Bei Patienten, die innerhalb von 30 Tagen ihres fehlgeschlagenen Screenings erneut gescreent werden, sollte die Kalkulation dieses 12 Monatszeitraums basierend auf dem ursprünglichen Datum der Einverständniserklärung erfolgen • ACQ-6 Score $\geq 1,5$ zur Visite 1 (Woche -4) • Dokumentierte post-BD Reversibilität in FEV₁ von $\geq 12\%$ und ≥ 200 mL in FEV₁ innerhalb 12 Monaten vor Visite 1. Sofern keine bekannte Dokumentation verfügbar war, musste die Reversibilität an Visite 2 bewiesen und dokumentiert werden <p>Einschlusskriterien zur Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einzig für WOCBP: hatte einen negativen Urin-Schwangerschaftstest vor der Gabe des Prüfpräparates an Visite 4 • Einhaltung von mindestens einer der folgenden Bedingungen über einen Zeitraum von 7 Tagen vor der Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ >2 Tage mit Tages- oder Nachtsymptom-Scores ≥ 1 ○ Anwendung von <i>Rescue short-acting</i> β_2-Agonisten (SABA) >2 Tagen ○ ≥ 1 nächtliches Erwachen aufgrund von Asthma • prä-BD FEV₁ von $<80\%$ vorhergesagt ($<90\%$ vorhergesagt für Patienten von 12 bis 17 Jahren) am Tag der Visite der Randomisierung • Teilnehmer zeigten akzeptable Inhalationsgerät-, <i>Peak Flow Meter</i>- und Spirometrie-Techniken während <i>Run-In</i> (von Visite 2 zu Visite 4)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 70% <i>Compliance</i> mit gewöhnlichen Asthma-Controllern ICS-LABA während <i>Run-In</i> Phase (von Visite 2 zu Visite 4) basierend auf dem Asthmatagebuch. Patienten, welche eine Asthmaexazerbation während der <i>Run-In</i> Phase erfahren haben, waren vorübergehend unfähig ihr Tagebuch aufgrund von Krankheit oder Hospitalisierung fertigzustellen. In diesen Fällen wurde die ICS-LABA <i>Compliance</i> für die Zeit nach beendeter systemischer Kortikosteroid-Therapie, berechnet • Minimum 80% <i>Compliance</i> beim Ausfüllen von elektronischer patientenberichteter Ergebnisse (<i>electronic patient-reported outcome</i> (ePRO)) <ul style="list-style-type: none"> ○ 80%ige <i>Compliance</i> wurde basierend auf dem abgeschlossenen Asthmatagebuch definiert (jeweils 8 morgendliche und abendliche Einträge in den letzten 10 Tagen der <i>Run-In</i> Phase) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere klinisch wichtige pulmonale Erkrankung als Asthma (z.B. aktive Lungeninfektion, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Bronchiektasie, Lungenfibrose, Mukoviszidose, Adipositas-Hypoventilationssyndrom, Lungenkrebs, Alpha 1 Anti-Trypsin Mangel, und Primäre Ciliäre Dyskinesie) oder jemals mit Lungen- oder systemischer Erkrankung, andere als Asthma, diagnostiziert, die mit erhöhter peripherer Eosinophilzahl (z.B. allergische bronchopulmonare Aspergillose/Mykose, Churg-Strauss Syndrom, Hypereosinophilie-Syndrom) assoziiert ist • Jede Erkrankung, einschließlich, aber nicht begrenzt auf kardiovaskuläre, gastrointestinale, hepatische, renale, neurologische, muskuloskeletale, infektiöse, endokrine, metabolische, hämatologische, psychiatrische oder wesentliche physische Beeinträchtigung welche nach Meinung des Prüfarztes nicht stabil war und möglicherweise: <ul style="list-style-type: none"> ○ die Sicherheit der Patienten innerhalb der Studie beeinträchtigen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ die Ergebnisse der Studie oder deren Interpretationen beeinflussen, ○ die Fähigkeit des Patienten die gesamte Studiendauer zu absolvieren erschweren könnten • Bekannte Allergie oder Reaktion auf die Rezeptur des Prüfpräparates • Bekannte Anaphylaxie auf jegliche biologische Therapie • Parasitäre Helmintheninfektion, diagnostiziert innerhalb von 24 Wochen vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (soweit zutreffend), die entweder nicht mit Standardtherapie behandelt wurde oder nicht auf diese angesprochen hat • Akute obere oder untere Atemwegsinfektionen die Antibiotika oder antivirale Medikamente innerhalb von 30 Tagen vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend) oder während der <i>Screening/Run-In</i> Phase erfordern • Jeglicher klinisch signifikante abnormale Befund bzgl. körperlicher Untersuchungen, Vitalparametern, Hämatologie, klinischer Chemie oder Urinanalyse während der <i>Screening/Run-In</i> Phase, welcher nach Meinung des Prüfarztes den Patienten aufgrund seiner/ihrer Teilnahme an der Studie einem Risiko aussetzt oder die Ergebnisse der Studie oder die Fähigkeit des Patienten, die gesamte Studiendauer zu absolvieren, beeinflussen könnte • Jede klinisch signifikante kardiale Erkrankung oder jede EKG-Abnormität beobachtet während der <i>Screening/Run-In</i> Phase, welche nach Meinung des Prüfarztes den Patienten einem Risiko aussetzt oder die Studienbewertung beeinträchtigt • Bekannter Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb von 12 Monaten vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis B-Oberflächenantigen- oder Hepatitis C-Virus Antikörper Serologie positive Patienten oder Patienten mit positiver medizinische Vorgeschichte für Hepatitis B oder C. Patienten mit bekannter Hepatitis B-Impfung ohne Hepatitis B-Vorerkrankung, konnten eingeschlossen werden • Bekannte Immunschwächekrankheit einschließlich positivem HIV-Test • Gegenwärtiger Raucher oder früherer Raucher mit einer Rauchervergangenheit von ≥ 10 Packungsjahren • Krebsvergangenheit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die ein Basalzellkarzinom, lokalisiertes Plattenepithelkarzinom oder Karzinom in situ der Zervix hatten, waren geeignet, vorausgesetzt, dass die Patienten in Remission waren und die kurative Therapie mindestens 12 Monate vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend), beendet war ○ Patienten, die andere Malignome hatten, waren geeignet, vorausgesetzt, dass die Patienten in Remission waren und die kurative Therapie mindestens 5 Jahre vor dem Datum der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend), beendet war • Anwendung von immunsuppressiver Medikation (einschließlich, aber nicht limitiert auf: Methotrexat, Troleandomycin, Cyclosporin, Azathioprin, intramuskuläres langwirksames Kortikosteroid-Depot oder jede experimentelle anti-entzündliche Therapie) innerhalb von 3 Monaten vor Datum der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (sofern zutreffend). Chronische Erhaltungstherapie mit Prednison für die Asthmabehandlung war erlaubt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikante Asthma-exazerbation nach Meinung des Prüfarztes, einschließlich derjenigen, die die Anwendung von OCS oder einen Anstieg in der aufrechterhaltenden Dosis von OCS 14 Tage vor dem Datum der Einverständniserklärung und Zustimmung (wenn zutreffend) benötigen • Behandlung mit Immunglobulin oder Blutprodukten innerhalb von 30 Tagen vor dem Tag der eingeholten Einverständniserklärung und Zustimmung (wenn zutreffend) • Behandlung mit jeglichem vermarkteten (z.B. Omalizumab) oder in der klinischen Prüfung befindlichen Biologikums innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten, je nach dem was länger her war, vor Datum der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend) • Erhalt von attenuierten Lebendimpfstoffen innerhalb von 30 Tagen vor dem Tag der Randomisierung; Ausnahme für jugendliche Teilnehmer in der EU: Erhalt von Lebendimpfstoffen innerhalb von 4 Monaten oder 5 Halbwertszeiten, je nach dem was länger war, vor Datum der eingeholten Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend) war nicht erlaubt <ul style="list-style-type: none"> ○ Erhalt von inaktiven/abgetöteten Impfstoffen (z.B. inaktiver Influenza) war erlaubt, vorausgesetzt, diese wurde nicht innerhalb von einer Woche vor/nach einer Gabe des Prüfpräparats gegeben • Erhalt eines Prüfpräparates, welches kein Biologikum ist, innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor Randomisierung, je nach dem was länger war • Zuvor in einer Benralizumab (MEDI-563) Studie randomisiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Beginn einer neuen Hyposensibilisierung war innerhalb von 30 Tagen vor Datum der Einverständniserklärung, und Zustimmung (sofern zutreffend), nicht erlaubt. Eine Hyposensibilisierung, beginnend vor diesem Zeitraum, kann fortgesetzt werden, sofern eine Unterbrechung von 7 Tagen zwischen Immuntherapie und Verabreichung des Prüfpräparates lag • Gegenwärtige Anwendung von jedem oralen oder ophthalmischen nicht-selektiven β-adrenergen Antagonisten (z.B. Propranolol) • Geplante chirurgische Eingriffe während der Durchführung der Studie • Gegenwärtig stillende oder laktierende Mütter • Vorherige Randomisierung in der aktuellen Studie • Gleichzeitiger Einschluss in einer anderen klinischen Studie • AstraZeneca Mitarbeiter, die in der Planung und/oder Durchführung der Studie involviert sind • Mitarbeiter der Studienzentren oder andere Personen, die in die Durchführung der Studie involviert sind oder direkte Familienmitglieder solcher Personen • Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) Spiegel $\geq 2,5 \times$ über dem oberen Grenzwert des Normwertes, bestätigt während der <i>Screening</i> Phase • 5-Lipoxygenase-Inhibitoren (z.B. Zileuton) und Roflumilast waren verboten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung:</p> <p>Multizentrische Studie durchgeführt in 303 Studienzentren in 11 Ländern. Insgesamt randomisierten 242 der 303 Studienzentren in 11 Ländern mindestens 1 Teilnehmer (Argentinien, Kanada, Chile, Deutschland, Japan, Philippinen, Polen, Rumänien, Schweden, Ukraine, USA).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Erwachsene sowie Jugendliche Studienteilnehmer in der „restlichen Welt“ bzw. außerhalb der EU (<i>Rest-of-World</i> (RoW), nicht EU Staaten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Visite 4-Visite 7:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen ○ <i>Visite 8-Visite 18:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen • Arm B: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Visite 4-Visite 7:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen ○ <i>Visite 8-Visite 18:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 8 Wochen ergänzt durch Placeboinjektion in der dazwischenliegenden Woche 4 • Arm C: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Visite 4-Visite 7:</i> Passendes Placebo, s.c. alle 4 Wochen ○ <i>Visite 8-Visite 18:</i> Passendes Placebo, s.c. alle 4 Wochen <p>Jugendliche Teilnehmer in EU Ländern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Visite 4-Visite 7:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 4 Wochen ○ <i>Visite 8-Visite 18:</i> Benralizumab 30 mg, s.c. alle 8 Wochen • Arm B: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Visite 4-Visite 7:</i> Passendes Placebo, s.c. alle 4 Wochen ○ <i>Visite 8-Visite 18:</i> Passendes Placebo, s.c. alle 8 Wochen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche Asthmaexazerbationsrate <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von der Baseline in prä-BD FEV₁ zur Woche 56 • Veränderung von der Baseline im Asthmasymptom-Gesamtscore zur Woche 56 • Anteil Patienten mit ≥ 1 Asthmaexazerbation • Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation • Jährliche Rate von Asthmaexazerbationen die mit Notaufnahme/dringender Pflegevisite oder Hospitalisierung verbunden waren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung von der Baseline in der Gesamtanwendung der Notfallmedikation (durchschnittliche Hübe/Tag) • Veränderung von der Baseline in post-BD FEV₁ zur Woche 56 • Veränderung von der Baseline im Morgen und Abend PEF zur Woche 56 • Veränderung von der Baseline der Asthmasymptom Tages-/ Nachtwerte zur Woche 56 • Veränderung der Baseline im Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma und benötigter Notfallmedikation • ACQ-6: Veränderung von Baseline und <i>Responder</i>-Status zur Woche 56 • AQLQ(S)+12: Veränderung von Baseline und <i>Responder</i>-Status zur Woche 56 • Ressourcenausnutzung im Gesundheitswesen: Anzahl Tage/Zeiten der Ressourcenausnutzung • WPAI/CIQ: prozentualer Anteil an Beeinträchtigungen für Abwesenheit, Anwesenheit, Verlust der Aktivität und Aktivitätsbeeinträchtigung • EQ-5D-5L: Antworten für jede Dimension und VAS-<i>Scale</i> • CGIC und PGIC: Antwortkategorien und <i>Responder</i>-Status • Pharmakokinetik • ADA <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Laborparameter • Elektrokardiogramm • Körperliche Untersuchung <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Blut-Eosinophile • Serum Biomarker <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiententagebuch: Zweimal täglich zu Visite 2 bis Studienende sowie bei Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ACQ-6: anhand elektronischem Patiententagebuch zur Woche -4 (Visite 1 - Einschluss) im Studienzentrum, zwischen Woche -3 und Woche ≤ 1 (Visite 3) erfolgt die Dokumentation auf wöchentlicher Basis (± 1 Tag). Nach Randomisierung (Woche 0), erfolgt die Erhebung alle 2 Wochen (± 1 Tag) über die gesamte Behandlungsdauer • AQLQ(S)+12: anhand elektronischem Patiententagebuch erstmalig an Visite 4 (Randomisierung). Nach Randomisierung (Woche 0), erfolgt die Erhebung alle 4 Wochen (± 1 Tag) über die gesamte Behandlungsdauer • WPAI+CIQ: Erstmalige Erhebung an Visite 4. Danach alle 4 Wochen (± 1 Tag) über die gesamte Behandlungsdauer • EQ-5D-5L: Wöchentliche Erhebung (± 1 Tag). Beginn der Erhebung am Tag der Randomisierung (Woche 0 - Visite 4) bis Studienende • CGIC+PGIC: Erhebung an Woche 16, 24, 32 und am Behandlungsende • Ressourcennutzung im Gesundheitswesen: An Visite 1 (Woche -4) mit einjährigem Erinnerungszeitraum • Asthmaexazerbation: Zu jeder Visite, abgesehen von Visite 5 • Prä-BD Spirometrie: Zur Woche 0, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40, 48, 56 (Ende der Behandlung) sowie bei Abbruch der Studienmedikation und außerplanmäßig • Post-BD Spirometrie: Woche 0, 10, 56 (Ende der Behandlung) sowie bei Abbruch der Studienmedikation • UE: Erhebung während der <i>on-treatment</i> Phase <p>Alle Erhebungszeitpunkte gemäß Studienplan (vgl. Studienbericht)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b. Ansonsten keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bzgl. des primären Endpunktes <i>jährliche Asthmaexazerbationsrate</i> betrug die geplante Aufnahme insgesamt ca. 684 Teilnehmer und ca. 228 hochdosierte ICS Erwachsene und Jugendliche mit Eosinophilen Blutwerten von $\geq 300/\mu\text{L}$ zur Baseline. Diese Gruppengröße war notwendig, um 90% Power zwecks Detektion einer 40%igen Reduktion in beiden Benralizumab-Dosisregimen vs. Placebo zu erreichen. Zur Berechnung wurde ein zweiseitiges, 4%iges Alpha-Testlevel und eine jährliche Placeborate von 0,88 Ereignissen/Teilnehmer herangezogen. Die Stichprobengröße basiert auf Simulationen und einer negativen Binominalverteilung von 0,9</p> <p>Die Studie basiert zudem auf einem 2:1 Verhältnis: Teilnehmer mit einer Eosinophilenzahl im Blut von $\geq 300/\mu\text{L}$ und $< 300/\mu\text{L}$. Daher sind 114 hochdosierten ICS Patienten/Arm (insgesamt ca. 342 Teilnehmer) mit Baseline eosinophilen Blutwerten $< 300/\mu\text{L}$ eingeschlossen. Zudem waren ca. 270 mittel-dosierte ICS Teilnehmer (ca. 60 Teilnehmer mit eosinophilen Blutwerten $\geq 300/\mu\text{L}$ und ca. 30 Teilnehmer mit eosinophilen Blutwerten $< 300/\mu\text{L}$ pro Arm) eingeschlossen.</p> <p>Insgesamt wurden 1296 Teilnehmer hinsichtlich Randomisierung erwartet.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Kalkulation des zweiseitigen, 4%igen Alpha Testlevels und der jährlichen Placeborate von 0,88 Ereignissen/Teilnehmer basiert auf publizierten Daten und Phase-II MI-CP220 Zwischenstudiendaten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zur besseren Abschätzung der Gesamtrate an Exazerbationen sowie Gestaltparametern wurde eine verblindete Neu-Einschätzung der Stichprobengröße vorgenommen. Für die Neu-Einschätzung der Stichprobengröße wurde die verblindete Schätzung der Gesamtexazerbationsrate sowie der negativen Binomialverteilung der gepoolten Daten aller Gruppen (Placebo und Benralizumab (für Patienten mit Blutwerten Eosinophilen $\geq 300/\mu\text{L}$)) genutzt. Die gepoolten Studienzusammenfassungen beinhalten keine Information, die evtl. die Behandlungszuordnung wiedergeben könnten (z.B. post-Randomisierungs Bluteosinophilen Levels). Der Review wurde durchgeführt, bevor der letzte Patient mit Werten von $\geq 300/\mu\text{L}$ randomisiert war. Die Exazerbationsrate und die negative Binomialverteilung wurden mittels des Ansatzes maximaler Wahrscheinlichkeit wie durch Friede und Schmidli 2010 vorgeschlagen, geschätzt. Dieser Review resultiert nicht in einem Anstieg der Stichprobengröße. Da der Review verblindet durchgeführt wurde, wurde eine Adjustierung des Typ I Fehlers benötigt. Der verblindete Datenreview wurde von AZ-internem Personal oder seinen Beauftragten durchgeführt und die vollständigen detaillierten Angaben des Reviews in dem verblindeten Daten-Review-Plan spezifiziert.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS.
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Stratifizierung der Randomisierung mittels:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICS Dosis an Visite 1 (hoch/mittel) • Land (bei Erwachsenen)/Region (bei Jugendlichen) • Altersgruppe (Erwachsene oder Jugendliche) • Eosinophilenzahl (örtliches Labor) an Visite 1 ($\geq 300/\mu\text{L}$ oder $<300/\mu\text{L}$) <p>Randomisierungsnummern wurden als Blöcke gruppiert. Sobald ein Stratum gefüllt war, wurden Teilnehmer, die in das Stratum fielen, nicht randomisiert und von der Studie ausgeschlossen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS/IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitlich-basierter Ansatz (jährliche Exazerbationsrate=$365,25 \times$ Gesamtzahl von Exazerbationen/Gesamtdauer des <i>Follow-up</i> innerhalb der Behandlungsgruppe (Tage)) • Modell bezog folgende Kovariaten ein: Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen in den vorherigen 12 Monaten, Aufrechterhaltung OCS (ja/nein). Als <i>Offset-Variable</i> wurde die dazugehörige <i>Follow-up</i> Zeit genutzt • Einbezug 95%-KI, zweiseitiger p-Wert <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> Test zur Analyse des Anteils von Patienten mit ≥ 1 Exazerbation inkl. der Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr und OCS-Behandlung • <i>Cox-Proportional-Hazard-Modell</i> für <i>Time-to-Event</i>-Analysen (Zeit bis zur ersten Asthmaexazerbation) inkl. der Kovariationen: Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr und OCS-Behandlung

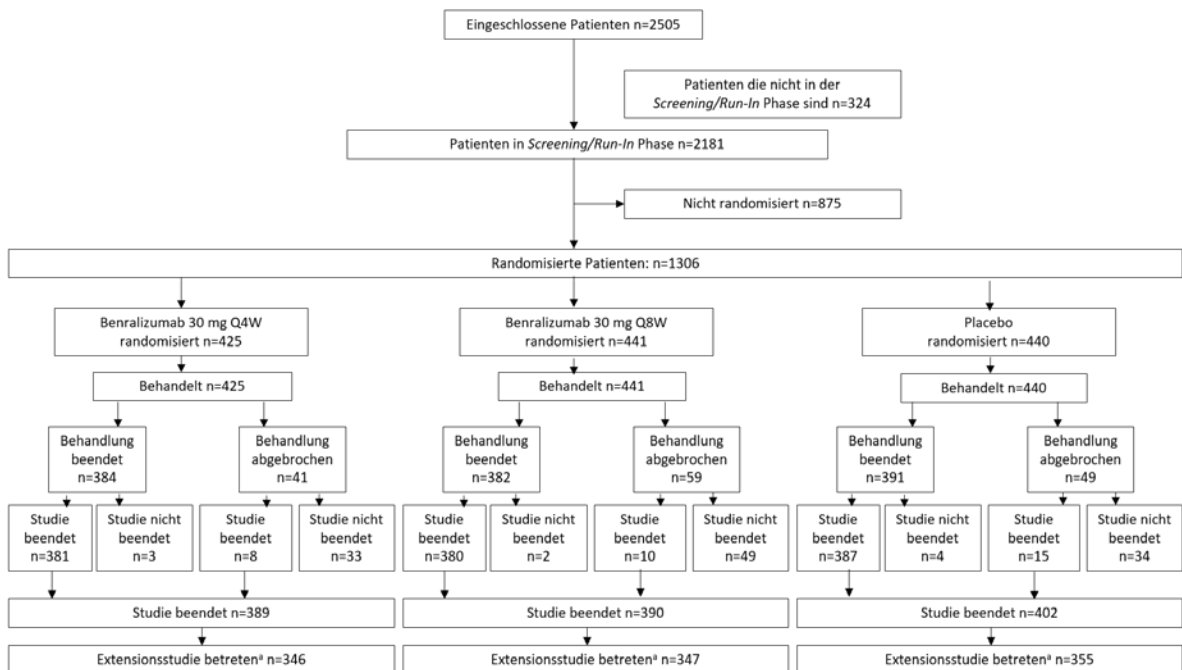
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • MMRM-Analyse zur Auswertung der Veränderungen zur Baseline bzgl: <ul style="list-style-type: none"> ○ prä-BD FEV1 ○ Gesamtscore der Asthmasymptome, sowie im Tagesscore und Nachtscore ○ Einsatz von Notfallmedikation ○ morgendlichen und abendlichen PEF ○ Anteil von Nächten mit Erwachen aufgrund von Asthma, die eine Behandlung mit Notfallmedikation erfordern ○ ACQ-6 ○ AQLQ(s)+12 • <i>Responder</i>-Variablen für ACQ-6 und AQLQ(s)+12 wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells mit den Kovariaten Behandlungsgruppe, Region, Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr und OCS-Behandlung • Veränderung zur Baseline der EQ-5D VAS wird deskriptiv und zusammenfassend dargestellt. Zudem werden shift tables für den EQ-5D-5L für jede Dimension erstellt • Auswertungen zum WPAI+CIQ erfolgen deskriptiv • Prozentuale Angabe sowie Angaben zur Teilnehmerzahl werden pro Behandlungsgruppe für: <ul style="list-style-type: none"> ○ Baseline Eosinophilenzahlen im Blut von $\geq 300/\mu\text{L}$ and $< 300/\mu\text{L}$ ○ CGIC/PGIC dargestellt • Prozentuale Veränderung der Bluteosinophilenzahl zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels MMRM-Analyse ermittelt
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Bei mittleren- und hochdosierten ICS Teilnehmern mit Eosinophilen Blutzahlen von $\geq 300/\mu\text{L}$ zur Baseline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OCS Anwendung zur Baseline (ja/nein) • Geschlecht • Alter (< 18, $\geq 18-65$ und ≥ 65 Jahren) • Region (Asien, Zentral- und Ost-Europa, Europa, Nord-Amerika, RoW) • BMI (≤ 35, > 35 kg/m²)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Exazerbationen im vorherigen Jahr (2, 3, ≥ 4 Exazerbationen) • Ethnie • Nasenpolypen (ja/nein) • Immunglobulin E (IgE) (≤ 30 KU/L, >30-≤ 700 KU/L, >700 KU/L) • atopischer Status (ja/nein) • vorherige Behandlung mit Omalizumab (ja/nein) <p>Zusätzlich durchgeführte Subgruppenanalysen:</p> <p>Bei allen Studienteilnehmern des FAS nach ICS Dosis Gruppe (hochdosiert und Dosierungen kombiniert):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von Blut Eosinophilen in Kategorien zur Baseline ($<150/\mu\text{L}$, 150-$299/\mu\text{L}$, 300-$449/\mu\text{L}$, $\geq 450/\mu\text{L}$) • Anzahl von Blut Eosinophilen in Kategorien zur Baseline gemessen durch das zentrale Referenzlabor ($<150/\mu\text{L}$, 150-$299/\mu\text{L}$, 300-$449/\mu\text{L}$, $\geq 450/\mu\text{L}$). Die Ergebnisse aus dem Referenzlabor zur Visite, die zur Randomisierung der Teilnehmer genutzt werden (z.B. Visite 1 für Teilnehmer randomisiert nach Studienprotokoll-Amendment 1 oder Visite 3 für Teilnehmer randomisiert vor Studienprotokoll-Amendment 1), wurden verwendet <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Missing at Random</i> (MAR) • <i>Partial Dropout Reason-based Multiple Imputation</i> (Partial-DRMI) • <i>Dropout Reason-based Multiple Imputation</i> (DRMI) <p>Unterstützende Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die jährliche Exazerbationsrate wird auf Basis derjenigen Exazerbationen dargestellt, die mit einem Besuch in der Notaufnahme oder Hospitalisierung, nur mit einem Besuch in der Notaufnahme bzw. nur mit einer Hospitalisierung, verbunden sind. Sie wurde mittels derselben Methode, wie sie für die primäre Analyse genutzt wurde, analysiert (für Patienten mit Eosinophilenzahlen im Blut zur Baseline $\geq 300 \mu\text{L}$)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Gesamt: n=1306 A: n=425 (Q4W) B: n=441 (Q8W) C: n=440 (Placebo)</p> <p>b) Gesamt: n=1306 A: n=425 (Q4W) B: n=441 (Q8W) C: n=440 (Placebo)</p> <p>c) Gesamt: n=1306 A: n=425 (Q4W) B: n=441 (Q8W) C: n=440 (Placebo)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Behandlung abgebrochen: n=149 (11,4%): Verteilung der Teilnehmer war zwischen den Gruppen gleich. Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Behandlung waren insgesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmerentscheidung: 4,8% • Andere: 2,5% • UE: 1,7% <p>116 von 149 Teilnehmer, die die Behandlung abgebrochen haben, brachen auch die Studie ab. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass die Teilnehmeranzahl derer, die die Behandlung aufgrund von UE im Benralizumab Q8W Arm (9 Teilnehmer, siehe Tabelle 8, Studienbericht) abgebrochen haben, sich von der Teilnehmeranzahl, die aufgrund von UE in den Nebenwirkungen (10 Teilnehmer, siehe Tabelle 51, Studienbericht) abgebrochen haben, unterscheidet. Hauptgrund für den Studienabbruch des einzelnen Patienten war gemäß Vermerk zum Abbruch auf der <i>Electronic Case Report Form</i> Seite (eCRF Page) das Erfüllen studienspezifischer Abbruchskriterien (2 aufeinanderfolgender Dosen vom Prüfpräparat wurden nicht gegeben) anstatt UE.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie abgebrochen: n=125 (9,6%) Der Anteil der Teilnehmer, die die Studie abgebrochen haben, war zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Hauptgründe für den Abbruch der Studie waren insgesamt: <ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmerentscheidung: 4,7% • <i>Lost to Follow-up</i>: 1,5% • Andere: 1,4%
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 21. August 2013 Letzte Visite des letzten Teilnehmers: 11. März 2016 Studienende: Die Studie ist beendet, der Abschluss erfolgte gemäß Prüfplan Datenbankschluss: 04. Mai 2016
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Abschluss der Studie nach Prüfplan
a: nach CONSORT 2010.		

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



Von neun Patienten, die die Behandlung aber nicht die Studie beendet haben, wurden fünf aufgrund Teilnehmerentscheidung und drei wegen *lost to follow-up* ausgeschlossen. Ein Patient wurde von der Studie wegen Schwangerschaft ausgeschlossen.
 Nur Patienten, die die Behandlung und die Studie abgeschlossen haben konnten in die BORA Erweiterungsstudie übergehen. Die Anzahl Studienteilnehmer bei Studieneintritt in die BORA steht als *data on file* zur Verfügung.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ZONDA

Studie: ZONDA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht [67]	A
Studienprotokoll [20]	B
Studienregistereintrag <i>clinicaltrials.gov</i> NCT02075255 [55] <i>ICTRP</i> NCT02075255 [56] <i>PharmNetBund</i> NCT02075255 [57] <i>clinicaltrialsregister.eu</i> NCT02075255 [58]	C
Publikation [68]	D

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:

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:

A, B

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B

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

Begründung für die Einstufung:

A, B

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Aufgrund aufgetretener Protokollabweichungen, wurde zusätzlich zur Hauptanalyse eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Im Rahmen dieses konservativen Ansatzes wurden Protokollabweicher von der mITT-Population abgezogen, um die Effekte nicht zugunsten der Intervention zu verzerren. Da neben diesem Aspekt keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: OCS-Dosisreduktion****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Exazerbationen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:
A, B

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Asthmakontrolle anhand ACQ-5 und ACQ-6**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Asthmasymptome anhand Patiententagebuch**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: AQLQ(S)+12**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:
A, B

Die Studie erfolgte in deinem doppel-blinden Studiendesign, Studienteilnehmer wurden mittels eines IWRS/IVRS randomisiert. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Tabelle 4-196 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SIROCCO

Studie: SIROCCO

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht [70]	A
Studienprotokoll [32]	B
Studienregistereintrag <i>clinicaltrials.gov</i> NCT01928771 [59] <i>ICTRP</i> NCT01928771 [60] <i>clinicaltrialsregister.eu</i> NCT01928771 [61]	C
Publikation [71, 72]	D

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:

A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

A, B

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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, D

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

 ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, D

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Exazerbationen****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig eingestuft werden kann.

Endpunkt: Asthmakontrolle anhand ACQ-5 und ACQ-6**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, D**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, D**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Asthmasymptome anhand Patiententagebuch**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: AQLQ(S)+12**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, D**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, D**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: PGIC**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Verträglichkeit**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte in einem doppel-blinden Studiendesign, Studienteilnehmer wurden mittels eines IWRS/TVRS randomisiert. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Tabelle 4-197 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CALIMA

Studie: CALIMA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht [74]	A
Studienprotokoll [33]	B
Studienregistereintrag <i>clinicaltrials.gov</i> NCT01914757 [62] <i>ICTRP</i> NCT01914757 [63] <i>PharmNetBund</i> NCT01914757 [64] <i>clinicaltrialsregister.eu</i> NCT01914757 [65]	C
Publikation [72, 75]	D

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:

A, B, C, D

1.

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

A, B

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D

Ein Patient wurde versehentlich während der Studie entblindet. Der Studienkoordinator des Zentrums hat aus Versehen, statt das Studienmedikament mittels IWRS anzufordern, das Entblindungsverfahren initiiert. Nach Rücksprache mit dem Sponsor, wurde die Prüfmedikament abgesetzt und der Patient von der Studie ausgeschlossen. Dieser Zwischenfall hat weder Einfluss auf die weitere Verblindung der Patienten und/oder behandelnden Personen, noch auf die Daten oder die Studie bzw. deren Verlauf.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:A, B, C, D

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, D

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

Begründung für die Einstufung:

A, B, D

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Exazerbationen****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, D**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, D**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, D**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig eingestuft werden kann.

Endpunkt: Asthmakontrolle anhand ACQ-5 und ACQ-6**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Asthmasymptome anhand Patiententagebuch**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: AQLQ(S)+12**9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: PGIC**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte mittels eines IWRS/IVRS. Teilnehmer und behandelnde Personen waren verblindet. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Verträglichkeit**9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

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

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie erfolgte in einem doppel-blinden Studiendesign, Studienteilnehmer wurden mittels eines IWRS/TVRS randomisiert. Die Ergebnisse wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss ist nachvollziehbar. Da keine weiteren Aspekte bekannt sind, die die Ergebnisse dieser Studie beeinflussen könnten, kann das Verzerrungspotential der Studie als niedrig eingestuft werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
