

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 D

*Patienten mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit
Nasendpolypen (CRSwNP)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	28
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	31
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	32
4.2 Methodik	40
4.2.1 Fragestellung	40
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	42
4.2.3 Informationsbeschaffung	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	44
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	46
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	50
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	51
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	52
4.2.5.2.3 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte	56
4.2.5.3 Meta-Analysen	77
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	82
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	82
4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen	83
4.2.5.5.2 Methodik der Subgruppenanalysen	85
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	85
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	87
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	87
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	89
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	91
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	93
4.3.1.2.1.1 Beschreibung der Studien	118
4.3.1.2.1.2 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext	126

4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	126
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	127
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	129
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	130
4.3.1.3.1.2	Morbidität: Symptomtagebuch	133
4.3.1.3.1.3	Morbidität: SNOT-22 – RCT	160
4.3.1.3.1.4	Morbidität: UPSIT	177
4.3.1.3.1.5	Morbidität: VAS Rhinosinusitis	185
4.3.1.3.1.6	Morbidität: EQ-5D VAS	193
4.3.1.3.1.7	Morbidität: Verlust des Geschmackssinns	198
4.3.1.3.1.8	Morbidität: Nasenpolypenscore (NPS).....	203
4.3.1.3.1.9	Morbidität: Notfalltherapie.....	208
4.3.1.3.1.10	Lebensqualität: SNOT-22.....	230
4.3.1.3.1.11	Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen	240
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen –RCT.....	269
4.3.1.3.2.1	Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen	274
4.3.1.3.2.2	Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit positivem Interaktions-p-Wert	282
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	305
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	316
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	316
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	316
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	316
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	317
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	317
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	319
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	320
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	320
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	320
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	321
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	321
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	322
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	323
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	323
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	323
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	323
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	323
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	324
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	324
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	325
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	325
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	327

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	338
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	338
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	338
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	338
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	338
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	339
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	340
4.7	Referenzliste.....	341
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	346
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	349
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	351
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	354
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	421
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	447
	Anhang 4-G : Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die einzelnen Items des SNOT-22	493
	Anhang 4-H : IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 auf Subgruppenebene – Forest-Plots..	515
	Anhang 4-I : Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte	539
	Anhang 4-J : IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT	552

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab	33
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Dupilumab + INCS gegenüber der zVT	34
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab	43
Tabelle 4-4: Zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab herangezogene Endpunkte, deren Operationalisierung sowie Analyse und Effektschätzer	52
Tabelle 4-5: Korrelation zwischen den Items des Symptomtagebuchs und des SNOT-22 (Studie ACT12340)	58
Tabelle 4-6: Mittlere Änderung in NC, Verlust des Geruchssinns und TSS nach SNOT-22-Responder-Status zu Woche 16 (Studie ACT12340)	61
Tabelle 4-7: Skala des elektronischen Patiententagebuchs zur Bewertung der Symptomschwere	61
Tabelle 4-8: Skala des SNOT-22	63
Tabelle 4-9: Zuordnung der einzelnen Items des SNOT-22 zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität	64
Tabelle 4-10: Skala des Nasenpolypenscores (NPS)	69
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Demographische und allgemeine Charakteristika	99
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Medizinische Vorgeschichte der CRSwNP	103
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Medizinische Vorgeschichte komorbiden Asthmas und/oder NSAID-ERD... ..	107
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Medizinische Vorgeschichte weiterer Komorbiditäten mit zugrundeliegender Typ-2-Inflammation	111

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Krankheitscharakteristika der CRSwNP zu Baseline	114
Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Mortalität.....	130
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SINUS-24 und SINUS-52; Safety Population).....	131
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Symptomtagebuchs.....	133
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die mittels Symptomtagebuch erhobenen Endpunkte in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Veränderung des NC-Scores im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im NC-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung des Scores für den Verlust des Geruchssinns im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ im Score für den Verlust des Geruchssinns aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Veränderung des Scores für Rhinorrhoe (anterior/posterior) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Veränderung des TSS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ im TSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-36: Operationalisierung des SNOT-22.....	160
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SNOT-22 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	161
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ im SNOT-22-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung der SNOT-22-Items zu Symptomen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-41: Operationalisierung des UPSIT	177

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den UPSIT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung des UPSIT-Scores im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Anteil der UPSIT-Responder zu Woche 24 bzw. Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-45: Operationalisierung der VAS Rhinosinusitis	185
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die VAS Rhinosinusitis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	186
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Veränderung der VAS Rhinosinusitis im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Anteil der VAS-Rhinosinusitis-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-49: Operationalisierung der EQ-5D VAS	193
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Verlust des Geschmackssinns	198
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Verlust des Geschmackssinns in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Veränderung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-55: Operationalisierung des NPS	203
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den NPS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Veränderung des NPS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Notfalltherapie	208
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Verlust des Geschmackssinns in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	210
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten NNH-OP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	225

Tabelle 4-64: Operationalisierung des SNOT-22 (Items zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)	230
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SNOT-22 (Items zur Lebensqualität) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Veränderung der einzelnen SNOT-22-Items zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	232
Tabelle 4-67: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	240
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	242
Tabelle 4-70: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-72: Gesamtraten der einzelnen UESI in der Studie SINUS-24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Tabelle 4-73: Gesamtraten der einzelnen UESI in der Studie SINUS-52 bis Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	252
Tabelle 4-74: Gesamtraten der einzelnen UESI in der Studie SINUS-52 bis Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	253
Tabelle 4-75: IPD-Meta-Analyse für die Gesamtraten der einzelnen UESI in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS.....	254
Tabelle 4-76: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach MedDRA SOC und PT in der Studie SINUS-24 .	255
Tabelle 4-77: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach MedDRA SOC und PT in der Studie SINUS-52 zu Woche 24.....	256
Tabelle 4-78: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach MedDRA SOC und PT in der Studie SINUS-52 zu Woche 52.....	258
Tabelle 4-79: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der Studien SINUS-24 und SINUS-52	270
Tabelle 4-80: Übersicht über die Interaktions-p-Werte aus a priori definierten Subgruppen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24).....	274
Tabelle 4-81: Übersicht über die Interaktions-p-Werte für Subgruppen nach Geschlecht, Alter und Region aus SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24).....	275
Tabelle 4-82: Übersicht über die Interaktions-p-Werte für Subgruppen nach Krankheitsschwere/Vortherapie aus SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24)	277

Tabelle 4-83: Übersicht über die Interaktions-p-Werte für Subgruppenanalysen der Studie SINUS-24	280
Tabelle 4-84: Übersicht über die Interaktions-p-Werte für Subgruppenanalysen der Studie SINUS-52 zu Woche 24	281
Tabelle 4-85: Übersicht über die Interaktions-p-Werte für Subgruppenanalysen der Studie SINUS-52 zu Woche 52	281
Tabelle 4-86: Ergebnisse der a priori für die ko-primären Endpunkte definierten Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24).....	286
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24): Kontinuierliche Endpunkte	290
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores in den Einzelstudien SINUS-24 und SINUS-52	296
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24): Binäre Endpunkte.....	298
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24): Ereigniszeit-Analysen ..	301
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus SINUS-52 zu Woche 24.....	304
Tabelle 4-92 Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta Analyse aus SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24).....	312
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	317
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	317
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	318
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	318
Tabelle 4-97: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	319
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	321
Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	321
Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	322
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	324
Tabelle 4-102: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Dupilumab + INCS gegenüber der zVT.....	329
Tabelle 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	338

Tabelle 4-104: Liste der eingeschlossenen Studien	340
Tabelle 4-105 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT	351
Tabelle 4-106 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) – Suche nach RCT	354
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SINUS-24	421
Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SINUS-52	434
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SINUS-24	448
Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SINUS-52	467
Tabelle 4-111 (Anhang): Rücklaufquoten für NC in den Studien SINUS-24 und SINUS- 52	539
Tabelle 4-112 (Anhang): Rücklaufquoten für Verlust des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52	541
Tabelle 4-113 (Anhang): Rücklaufquoten für Rhinorrhoe (anterior/posterior) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52	543
Tabelle 4-114 (Anhang): Rücklaufquoten für TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS- 52	545
Tabelle 4-115 (Anhang): Rücklaufquoten für den SNOT-22 in den Studien SINUS-24 und SINUS-52	547
Tabelle 4-116 (Anhang): Rücklaufquoten für den UPSIT in den Studien SINUS-24 und SINUS-52	548
Tabelle 4-117 (Anhang): Rücklaufquoten für die VAS Rhinosinusitis in den Studien SINUS-24 und SINUS-52	549
Tabelle 4-118 (Anhang): Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52	550
Tabelle 4-119 (Anhang): Rücklaufquoten für Verlust des Geschmackssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52	551
Tabelle 4-120 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für die Gesamtraten der einzelnen UESI in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS	589

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Abbildung 4-2: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	136
Abbildung 4-3: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	137
Abbildung 4-4: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im NC-Score in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	139
Abbildung 4-5: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im NC-Score in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	140
Abbildung 4-6: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im NC-Score in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	140
Abbildung 4-7: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Verlusts des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	143
Abbildung 4-8: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Verlusts des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	144
Abbildung 4-9: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ im Score für den Verlust des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	146
Abbildung 4-10: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ Score für den Verlust des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	147
Abbildung 4-11: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ im Score für den Verlust des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	147
Abbildung 4-12: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	151

Abbildung 4-13: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	151
Abbildung 4-14: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	154
Abbildung 4-15: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	155
Abbildung 4-16: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ im TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	157
Abbildung 4-17: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ im TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	158
Abbildung 4-18: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ im TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	158
Abbildung 4-19: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	164
Abbildung 4-20: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	165
Abbildung 4-21: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ im SNOT-22-Gesamtscore in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	167
Abbildung 4-22: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ im SNOT-22-Gesamtscore in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	168
Abbildung 4-23: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ im SNOT-22-Gesamtscore in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	168
Abbildung 4-24: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des UPSIT-Scores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	180
Abbildung 4-25: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des UPSIT-Scores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	181

Abbildung 4-26: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der UPSIT-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	183
Abbildung 4-27: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der UPSIT-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	184
Abbildung 4-28: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der UPSIT-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	184
Abbildung 4-29: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	188
Abbildung 4-30: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	189
Abbildung 4-31: Forest Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der VAS-Rhinosinusitis-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	191
Abbildung 4-32: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der VAS-Rhinosinusitis-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	192
Abbildung 4-33: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für VAS-Rhinosinusitis-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	192
Abbildung 4-34: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D VAS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	196
Abbildung 4-35: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D VAS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	197
Abbildung 4-36: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	201
Abbildung 4-37: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	202
Abbildung 4-38: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des bilateralen NPS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	206
Abbildung 4-39: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des bilateralen NPS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	207

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP in der Studie SINUS-24; Dupilumab + INCS vs. INCS	211
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP in der Studie SINUS-52; Dupilumab + INCS vs. INCS	212
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24); Dupilumab + INCS vs. INCS	213
Abbildung 4-43: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	214
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund in der Studie SINUS-24; Dupilumab + INCS vs. INCS	216
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund in der Studie SINUS-52; Dupilumab + INCS vs. INCS	217
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24); Dupilumab + INCS vs. INCS	218
Abbildung 4-47: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	219
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen in der Studie SINUS-24; Dupilumab + INCS vs. INCS.....	221
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen in der Studie SINUS-52; Dupilumab + INCS vs. INCS.....	222
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24); Dupilumab + INCS vs. INCS	223
Abbildung 4-51: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	223
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten NNH-OP in der Studie SINUS-24; Dupilumab + INCS vs. INCS	226
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten NNH-OP in der Studie SINUS-52; Dupilumab + INCS vs. INCS	227
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten NNH-OP in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24); Dupilumab + INCS vs. INCS.....	228
Abbildung 4-55: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten NNH-OP in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0055$)	229

Abbildung 4-56: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0647$)	243
Abbildung 4-57: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0503$)	244
Abbildung 4-58: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0532$)	244
Abbildung 4-59: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0029$)	246
Abbildung 4-60: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0028$).....	246
Abbildung 4-61: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0136$).....	247
Abbildung 4-62: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0384$)	249
Abbildung 4-63: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0367$)	249
Abbildung 4-64: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0854$)	250
Abbildung 4-65: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0055$)	260
Abbildung 4-66: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0039$)	260
Abbildung 4-67: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0060$).....	261
Abbildung 4-68: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Atemwege in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0003$)	262
Abbildung 4-69: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Atemwege in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0003$).....	262

Abbildung 4-70: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Atemwege in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0003$).....	263
Abbildung 4-71: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0006$).....	264
Abbildung 4-72: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0010$).....	264
Abbildung 4-73: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0003$).....	265
Abbildung 4-74: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Asthma in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0010$).....	266
Abbildung 4-75: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Asthma in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0010$).....	266
Abbildung 4-76: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Asthma in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0016$).....	267
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen nach Alter (< 65 ; ≥ 65 Jahre) aus SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24); Dupilumab + INCS vs. INCS.....	302
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten NNH-OP nach Alter (< 65 ; ≥ 65 Jahre) aus SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24); Dupilumab + INCS vs. INCS.....	303
Abbildung 4-79: CONSORT-Flow-Chart für die Studie SINUS-24.....	433
Abbildung 4-80: CONSORT-Flow-Chart für die Studie SINUS-52.....	446
Abbildung 4-81: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Items Drang zum Schnäuzen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	493
Abbildung 4-82: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Items Drang zum Schnäuzen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	493
Abbildung 4-83: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Items Verstopfte Nase in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	494
Abbildung 4-84: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Items Verstopfte Nase in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	494

Abbildung 4-85: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung im SNOT-22-Items Niesen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	495
Abbildung 4-86: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Items Niesen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	495
Abbildung 4-87: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Items laufende Nase in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	496
Abbildung 4-88: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Items laufende Nase in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	496
Abbildung 4-89: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Husten in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	497
Abbildung 4-90: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Item Husten in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	497
Abbildung 4-91: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung im SNOT-22 Items postnasale Sekretion in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	498
Abbildung 4-92: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items postnasale Sekretion in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	498
Abbildung 4-93: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items dickes Nasensekret in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	499
Abbildung 4-94: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items dickes Nasensekret in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	499
Abbildung 4-95: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Druck auf dem Ohr in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	500
Abbildung 4-96: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Druck auf dem Ohr in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	500
Abbildung 4-97: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Schwindelgefühl in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	501
Abbildung 4-98: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Schwindelgefühl in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	501

Abbildung 4-99: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Ohrenschmerzen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	502
Abbildung 4-100: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Ohrenschmerzen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	502
Abbildung 4-101: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Schmerzen oder Druckgefühl im Gesichtsbereich in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	503
Abbildung 4-102: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Schmerzen oder Druckgefühl im Gesichtsbereich in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	503
Abbildung 4-103: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items verminderter Geruchs-/Geschmackssinn in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	504
Abbildung 4-104: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items verminderter Geruchs-/Geschmackssinn in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	504
Abbildung 4-105: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Probleme beim Einschlafen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	505
Abbildung 4-106: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Probleme beim Einschlafen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	505
Abbildung 4-107: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items nächtliches Erwachen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	506
Abbildung 4-108: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items nächtliches Erwachen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	506
Abbildung 4-109: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items kein erholsamer Schlaf in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	507
Abbildung 4-110: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items kein erholsamer Schlaf in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	507
Abbildung 4-111: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Müdigkeit beim Aufwachen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	508

Abbildung 4-112: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Müdigkeit beim Aufwachen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	508
Abbildung 4-113: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Erschöpfung in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	509
Abbildung 4-114: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Erschöpfung in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	509
Abbildung 4-115: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items verminderte Produktivität in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	510
Abbildung 4-116: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items verminderte Produktivität in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	510
Abbildung 4-117: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items verminderte Konzentrationsfähigkeit in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	511
Abbildung 4-118: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items verminderte Konzentrationsfähigkeit in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	511
Abbildung 4-119: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Frustration/Unruhe/Reizbarkeit in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	512
Abbildung 4-120: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Frustration/Unruhe/Reizbarkeit in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	512
Abbildung 4-121: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Traurigkeit in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	513
Abbildung 4-122: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Traurigkeit in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	513
Abbildung 4-123: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Verlegenheit in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	514
Abbildung 4-124: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Verlegenheit in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	514

Abbildung 4-125: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe Gewicht II (< 60; ≥ 60 kg) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)	515
Abbildung 4-126: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe Gewicht II (< 60; ≥ 60 kg) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	515
Abbildung 4-127: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe Ethnie (Hispanisch; nicht Hispanisch) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	516
Abbildung 4-128: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe Ethnie (Hispanisch; nicht Hispanisch) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	516
Abbildung 4-129: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NPS für die Subgruppe Ethnie (Hispanisch; nicht Hispanisch) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	517
Abbildung 4-130: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NPS für die Subgruppe Ethnie (Hispanisch; nicht Hispanisch) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	517
Abbildung 4-131: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe Asthma (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	518
Abbildung 4-132: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe Asthma (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	518
Abbildung 4-133: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC- Scores für die Subgruppe NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)	519
Abbildung 4-134: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	519
Abbildung 4-135: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Scores für den Verlusts des Geruchssinns für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	520
Abbildung 4-136: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Scores für den Verlusts des Geruchssinns für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	520
Abbildung 4-137: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	521
Abbildung 4-138: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	521

Abbildung 4-139: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des UPSIT für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)	522
Abbildung 4-140: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des UPSIT für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	522
Abbildung 4-141: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	523
Abbildung 4-142: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	523
Abbildung 4-143: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NPS für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	524
Abbildung 4-144: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NPS für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	524
Abbildung 4-145: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des UPSIT für die Subgruppe Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	525
Abbildung 4-146: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des UPSIT für die Subgruppe Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	525
Abbildung 4-147: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior) für die Subgruppe Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7 ; > 7) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	526
Abbildung 4-148: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior) für die Subgruppe Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7 ; > 7) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	526
Abbildung 4-149: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores für die Subgruppe Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7 ; > 7) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	527
Abbildung 4-150: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores für die Subgruppe Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7 ; > 7) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	527
Abbildung 4-151: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis für die Subgruppe Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7 ; > 7) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	528

Abbildung 4-152: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis für die Subgruppe Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7 ; > 7) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	528
Abbildung 4-153: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores für die Subgruppe Baseline NC I (≤ 2 ; > 2) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	529
Abbildung 4-154: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores für die Subgruppe Baseline NC I (≤ 2 ; > 2) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	529
Abbildung 4-155: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D VAS für die Subgruppe Baseline NC I (≤ 2 ; > 2) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	530
Abbildung 4-156: Forest-Plot zur IPD- Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D VAS für die Subgruppe Baseline NC I (≤ 2 ; > 2) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	530
Abbildung 4-157: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	531
Abbildung 4-158: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	531
Abbildung 4-159: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Scores für Rhinorrhoe (anterior/posterior) für die Subgruppe Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	532
Abbildung 4-160: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Scores für Rhinorrhoe (anterior/posterior) für die Subgruppe Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	532
Abbildung 4-161: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des TSS für die Subgruppe Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	533
Abbildung 4-162: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des TSS für die Subgruppe Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	533
Abbildung 4-163: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores für die Subgruppe Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz).....	534
Abbildung 4-164: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22 - Gesamtscore für die Subgruppe Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	534

Abbildung 4-165: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für VAS-Rhinosinusitis-Responder für die Subgruppe Baseline NC I (≤ 2 ; > 2) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio).....	535
Abbildung 4-166: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für VAS-Rhinosinusitis-Responder für die Subgruppe Baseline NC I (≤ 2 ; > 2) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio).....	535
Abbildung 4-167: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für VAS-Rhinosinusitis-Responder für die Subgruppe Baseline NC I (≤ 2 / > 2) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz).....	536
Abbildung 4-168: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio).....	536
Abbildung 4-169: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio).....	537
Abbildung 4-170: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz).....	537
Abbildung 4-171: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen für die Subgruppe Alter (< 65 ; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio).....	538
Abbildung 4-172: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten NNH-OP für die Subgruppe Alter (< 65 ; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio).....	538
Abbildung 4-173: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	552
Abbildung 4-174: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	553
Abbildung 4-175: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im NC-Score in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	554
Abbildung 4-176: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im NC-Score in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	554
Abbildung 4-177: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im NC-Score in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	555

Abbildung 4-178: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Verlusts des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	556
Abbildung 4-179: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Verlusts des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	556
Abbildung 4-180: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ im Score für den Verlust des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	557
Abbildung 4-181: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ im Score für den Verlust des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	557
Abbildung 4-182: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ im Score für den Verlust des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	558
Abbildung 4-183: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	559
Abbildung 4-184: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	559
Abbildung 4-185: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	560
Abbildung 4-186: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	560
Abbildung 4-187: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ im TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	561
Abbildung 4-188: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ im TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	561
Abbildung 4-189: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ im TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	562
Abbildung 4-190: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	563

Abbildung 4-191: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores Baseline in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)	563
Abbildung 4-192: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ im SNOT-22-Gesamtscore in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	564
Abbildung 4-193: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ im SNOT-22-Gesamtscore in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	564
Abbildung 4-194: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ im SNOT-22-Gesamtscore in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	565
Abbildung 4-195: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des UPSIT-Scores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	566
Abbildung 4-196: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des UPSIT-Scores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	566
Abbildung 4-197: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der UPSIT-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	567
Abbildung 4-198: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der UPSIT-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	567
Abbildung 4-199: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der UPSIT-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	568
Abbildung 4-200: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	569
Abbildung 4-201: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	569
Abbildung 4-202: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der VAS-Rhinosinusitis-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	570
Abbildung 4-203: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der VAS-Rhinosinusitis-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)	570

Abbildung 4-204: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für VAS-Rhinosinusitis-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	571
Abbildung 4-205: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D VAS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	572
Abbildung 4-206: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D VAS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	572
Abbildung 4-207: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	573
Abbildung 4-208: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	573
Abbildung 4-209: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des bilateralen NPS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	574
Abbildung 4-210: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des bilateralen NPS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g).....	574
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu EOT); Dupilumab + INCS vs. INCS.....	575
Abbildung 4-212: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	576
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu EOT); Dupilumab + INCS vs. INCS.....	577
Abbildung 4-214: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	578
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu EOT); Dupilumab + INCS vs. INCS.....	579
Abbildung 4-216: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$).....	580
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten NNH-OP in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu EOT); Dupilumab + INCS vs. INCS.....	581

Abbildung 4-218: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten NNH-OP in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0022$)	582
Abbildung 4-219: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0424$)	583
Abbildung 4-220: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0194$)	583
Abbildung 4-221: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0191$)	584
Abbildung 4-222: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0016$)	585
Abbildung 4-223: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0018$)	585
Abbildung 4-224: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0013$)	586
Abbildung 4-225: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0913$)	587
Abbildung 4-226: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0857$)	587
Abbildung 4-227: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,4038$)	588
Abbildung 4-228: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Atemwege in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0018$)	590
Abbildung 4-229: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Atemwege in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0015$)	590
Abbildung 4-230: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Atemwege in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0022$)	591
Abbildung 4-231: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0449$)	592

Abbildung 4-232: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0432$)	592
Abbildung 4-233: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0449$)	593
Abbildung 4-234: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0008$).....	594
Abbildung 4-235: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0009$).....	594
Abbildung 4-236: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0003$).....	595
Abbildung 4-237: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Asthma in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0025$).....	596
Abbildung 4-238: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Asthma in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0029$).....	596
Abbildung 4-239: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Asthma in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0023$).....	597

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>)
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (<i>Chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i>)
CSR	Klinischer Studienbericht (<i>Clinical study report</i>)
CTP	Klinisches Studienprotokoll (<i>Clinical trial protocol</i>)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
Dupi	Dupilumab
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (<i>Electronic case report form</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EOT	<i>End of Treatment</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life Group Five Dimensions</i>
EU	Europäische Union
HR	<i>Hazard Ratio</i>
INCS	Intranasale Kortikosteroide (<i>Intranasal corticosteroids</i>)
IPD	Individuelle Patientendaten (<i>Individual patient data</i>)
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LS Mean	<i>Least Square Mean</i>
MCID	Minimale klinisch relevante Änderung (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MCMC	<i>Markov Chain Monte Carlo</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MFNS	Mometasonfuroat Nasenspray
MI	Multiple Imputation
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert

Abkürzung	Bedeutung
MWD	Mittelwertdifferenz
NB	Nicht berechnet
NC	Nasale Kongestion/Obstruktion (<i>Nasal congestion/obstruction</i>)
NNH-OP	Nasennebenhöhlenoperation
NP	Nasenpolypen
NPS	Nasenpolypenscore (<i>Nasal polyp score</i>)
NSAID-ERD	Analgetika-Intoleranz-Syndrom (<i>Nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease</i>)
OR	<i>Odds Ratio</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RR	<i>Risk Ratio</i>
SAP	Statistischer Analyseplan (<i>Statistical analysis plan</i>)
SCS	Systemische Kortikosteroide (<i>Systemic corticosteroids</i>)
SF-36	<i>36-Item Short Form Survey</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SNOT-22	<i>22-Item Sino-nasal Outcome Test</i>
SOC	<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
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TSS	<i>Total Symptom Score</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
UPSIT	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
WOCF	<i>Worst Observation Carried Forward</i>

Abkürzung	Bedeutung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

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

Gemäß Beratung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Dupilumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, bei denen frühere Therapien mit Kortikosteroiden und/oder eine Operation versagten oder bei denen eine derartige Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikation nicht angezeigt ist¹:

- Eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat).

Da es sich bei CRSwNP um eine entzündliche Erkrankung der Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen handelt, sind im vorliegenden Anwendungsgebiet unter topischen Kortikosteroiden speziell intranasale Kortikosteroide (INCS) zu verstehen.

Datenquellen

Zur Identifizierung der verfügbaren Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab erfolgt eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu werden firmeninterne Datenbanken herangezogen sowie systematische Recherchen in den in der Dossievorlage vorgesehenen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Für die Anwendung von Dupilumab bei Patienten mit schwerer CRSwNP liegen zwei RCTs (SINUS-24 und SINUS-52) vor. Als Datenquellen werden jeweils der Studienbericht sowie dazugehörige Zusatzauswertungen zu weiteren Endpunkten und Subgruppenanalysen herangezogen.

¹ Wortlaut des zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs geplanten Anwendungsgebiets für Dupilumab. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH geht davon aus, dass die vom G-BA festgelegte zVT ebenso für das zugelassene Anwendungsgebiet „Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann“ gilt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Intervention	E2	Behandlung mit Dupilumab: 300 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS)	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Komparator	E3	INCS ^a	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT)	A5	Die Studie ist keine RCT.
Behandlungsdauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	< 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Kongressabstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata; Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen.

a: Mometasonfuroat (MFNS) oder Budesonid, Dosierung und Art der Anwendung gemäß der jeweiligen Fachinformation

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

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab bei Patienten mit schwerer CRSwNP wurden die Studien SINUS-24 und SINUS-52 als relevante Studien identifiziert. Als RCTs werden das Design und die Methodik gemäß dem CONSORT-Statement dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studienebene, als auch endpunktspezifisch gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet.

Die vorliegende Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung von Patienten mit schwerer CRSwNP beruht auf der IPD-Meta-Analyse der beiden Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24.

Bei SINUS-24 und SINUS-52 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien. In beiden Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen (≥ 18 Jahre) mit schwerer CRSwNP, die trotz vorheriger Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff eine unzureichende Krankheitskontrolle aufwiesen, im Vergleich zu INCS untersucht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In Tabelle 4-2 wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS gegenüber der zVT bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP in den betrachteten patientenrelevanten Endpunkten einschließlich der Wahrscheinlichkeit dieses Zusatznutzens dargestellt.

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse aus den beiden randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 herangezogen. Die Studien weisen sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotenzial auf und besitzen somit eine hohe Aussagekraft. Infolgedessen wird bei homogenen Ergebnissen und statistischer Signifikanz für den jeweiligen Endpunkt ein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dupilumab erfolgt gemäß der AM-NutzenV § 5 Abs. 7 [1]. Es wird die Schwere der jeweiligen Symptome sowie das Ausmaß der Verbesserung in die Beurteilung einbezogen.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Dupilumab + INCS gegenüber der zVT

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer ^a [95 % KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle	OR: NB RR: NB RD: NB	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-
Morbidität			
Symptomtagebuch			
Veränderung der nasalen Kongestion/Obstruktion (NC)	MWD: -0,81 [-0,93; -0,70] ^b < 0,0001 H'g: -1,052 [-1,203; -0,900]	erheblich	Beleg
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit	OR: 5,643 [4,030; 7,902] < 0,0001		

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer ^a [95 % KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
einer Verbesserung von ≥ 0,9 Punkten im NC- Score	RR: 2,309 [1,928; 2,764] < 0,0001 RD: 39,912 [33,100; 46,724] < 0,0001		
Veränderung des Verlusts des Geruchssinns	MWD: -1,02 [-1,15; -0,89] ^b < 0,0001 H'g: -1,203 [-1,354; -1,052]	erheblich	Beleg
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1,28 Punkten im Score für den Verlust des Geruchssinns	OR: 14,048 [8,096; 24,377] < 0,0001 RR: 8,457 [5,193; 13,775] < 0,0001 RD: 41,961 [36,398; 47,523] < 0,0001		
Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior)	MWD: -0,57 [-0,67; -0,46] ^b < 0,0001 H'g: -0,797 [-0,950; -0,645]		
Veränderung des TSS	MWD: -2,38 [-2,68; -2,07] ^b < 0,0001 H'g: -1,198 [-1,351; -1,046]	erheblich	Beleg
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 2,67 Punkten im TSS	OR: 8,275 [5,766; 11,876] < 0,0001 RR: 3,260 [2,587; 4,109] < 0,0001 RD: 47,290 [40,814; 53,766] < 0,0001		
SNOT-22			
Veränderung des SNOT- 22-Gesamtscore	MWD: -18,08 [-20,62; -15,53] ^b < 0,0001 H'g: -1,095 [-1,249; -0,941]	erheblich	Beleg
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 8,9 Punkten im SNOT-22-Gesamtscore	OR: 3,345 [2,396; 4,670] < 0,0001 RR: 1,500 [1,331; 1,689] < 0,0001 RD: 26,435 [19,458; 33,412] < 0,0001		
Weitere spezifische Endpunkte zu Geschmacks- und Geruchssinn			
Veränderung des UPSIT-Scores	MWD: 10,28 [9,13; 11,43] ^b < 0,0001 H'g: 1,373 [1,219; 1,527]	erheblich	Beleg
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit	OR: 21,517 [12,241; 37,823] < 0,0001		

Nutzendimension	Effektschätzer ^a [95 % KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Endpunkt			
UPSIT-Score ≤ 18 zu Baseline und > 18 zu Woche 24	RR: 7,218 [4,713; 11,056] < 0,0001 RD: 56,579 [50,201; 62,957] < 0,0001		
Veränderung des Verlusts des Geschmackssinns	MWD: -0,79 [-0,92; -0,65] ^b < 0,0001 H'g: -0,890 [-1,045; -0,735]	erheblich	Beleg
Skalen zu Symptomatik und Gesundheitszustand			
Veränderung der VAS Rhinosinusitis	MWD: -2,78 [-3,18; -2,39] ^b < 0,0001 H'g: -1,097 [-1,252; -0,941]	erheblich	Beleg
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit VAS Rhinosinusitis > 7 zu Baseline und ≤ 7 zu Woche 24	OR: 4,662 [3,096; 7,020] < 0,0001 RR: 1,739 [1,496; 2,022] < 0,0001 RD: 34,350 [26,198; 42,501] < 0,0001		
Veränderung der EQ-5D VAS	MWD: 7,90 [5,35; 10,45] ^b < 0,0001 H'g: 0,482 [0,326; 0,637]	gering	Beleg
Endoskopischer Nasenpolypenscore (NPS)			
Veränderung des NPS	MWD: -1,86 [-2,09; -1,63] ^b < 0,0001 H'g: -1,229 [-1,382; -1,076]	erheblich	Beleg
Notfalltherapie			
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP ^c	HR: 0,258 [0,173; 0,386] < 0,0001	erheblich	Beleg
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund	HR: 0,274 [0,181; 0,413] < 0,0001	erheblich	Beleg
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen	HR: 0,129 [0,067; 0,25] < 0,0001		
Zeit bis zur ersten NNH-OP ^c	HR: 0,236 [0,085; 0,654] 0,0055	erheblich	Beleg

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer ^a [95 % KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Sicherheit^d			
Gesamtraten			
UE	OR: 0,719 [0,506; 1,020] 0,0647 RR: 0,917 [0,841; 1,000] 0,0503 RD: -6,405 [-12,897; 0,088] 0,0532	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-
SUE	OR: 0,376 [0,198; 0,714] 0,0029 RR: 0,400 [0,219; 0,729] 0,0028 RD: -5,239 [-9,400; -1,079] 0,0136	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-
Therapieabbrüche aufgrund von UE ^e	<u>SINUS-24 (24 Wochen)</u> OR: 1,558 [0,363; 6,694]; 0,5498 RR: 1,538 [0,373; 6,352]; 0,5503 RD: 1,224 [-2,734; 5,182]; 0,5432 <u>SINUS-52 (24 Wochen)</u> OR: 0,237 [0,087; 0,647]; 0,0050 RR: 0,253 [0,096; 0,661]; 0,0052 RD: -5,980 [-10,619; -1,340]; 0,0117 <u>SINUS-52 (52 Wochen)</u> OR: 0,328 [0,125; 0,861]; 0,0237 RR: 0,355 [0,144; 0,880]; 0,0254 RD: -7,306 [-13,306; -1,307]; 0,0172	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-
UESI und andere unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied von ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen			
UESI	In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 traten keine UESI mit einem Unterschied ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen auf.	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums ^e	<u>SINUS-24 (24 Wochen)</u> OR: 0,724 [0,430; 1,218]; 0,2227 RR: 0,797 [0,553; 1,149]; 0,2233 RD: -6,760 [-17,629; 4,109]; 0,2218 <u>SINUS-52 (24 Wochen)</u> OR: 0,425 [0,273; 0,663]; 0,0002 RR: 0,534 [0,387; 0,736]; 0,0001 RD: -16,478 [-25,351; -7,605]; 0,0003	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer ^a [95 % KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
	<u>SINUS-52 (52 Wochen)</u> OR: 0,475 [0,297; 0,762]; 0,0021 RR: 0,644 [0,485; 0,856]; 0,0025 RD: -17,785 [-28,799; -6,771]; 0,0016		
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR: 0,643 [0,471; 0,878] 0,0055 RR: 0,767 [0,641; 0,918] 0,0039 RD: -10,334 [-17,699; -2,970] 0,0060	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-
PT Nasenpolypen ^e	<u>SINUS-24 (24 Wochen)</u> OR: 0,607 [0,309; 1,193]; 0,1469 RR: 0,654 [0,367; 1,164]; 0,1483 RD: -6,294 [-14,783; 2,196]; 0,1456 <u>SINUS-52 (24 Wochen)</u> OR: 0,173 [0,066; 0,452]; 0,0004 RR: 0,189 [0,075; 0,475]; 0,0004 RD: -8,646 [-13,853; -3,440]; 0,0012 <u>SINUS-52 (52 Wochen)</u> OR: 0,268 [0,122; 0,591]; 0,0012 RR: 0,312 [0,153; 0,639]; 0,0015 RD: -13,293 [-20,711; -5,876]; 0,0005	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-
PT Asthma	OR: 0,272 [0,126; 0,588] 0,0010 RR: 0,288 [0,138; 0,604] 0,0010 RD: -5,568 [-9,012; -2,124] 0,0016	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-
<p>a: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse aus den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24. b: Änderung des Least Square Means (LS-Mean Change). c: NNH-OP war operationalisiert als Feststellung der Notwendigkeit und/oder Durchführung einer NNH-OP. d: Im Rahmen der Dokumentation unerwünschter Ereignisse wurden auch Fälle von Asthma und Nasenpolypen erfasst, die aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Sicherheit herangezogen werden. e: Für diese Endpunkte kann die IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 aufgrund von Heterogenität nicht herangezogen werden. Daher sind die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; NB: Nicht berechnet; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; VAS: Visuelle Analogskala; EQ-5D: European Quality of Life Five Dimensions; SCS: Systemische Kortikosteroide; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; NPS: Nasenpolypenscore; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Risk Ratio; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio</p>			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte zeigt die IPD-Meta-Analyse für Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS in allen untersuchten Morbiditätsendpunkten eine statistisch signifikante und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung. Die Überlegenheit von Dupilumab umfasst das gesamte Spektrum der klinischen Manifestationen der CRSwNP. So wurde unter Dupilumab die weitgehende und langfristige Freiheit von schwerwiegenden krankheitsspezifischen Symptomen wie nasaler Kongestion/Obstruktion, Rhinorrhoe und Verlust des Geruchssinns erreicht. Die Betrachtung der einzelnen Items des SNOT-22 verdeutlicht, dass sich diese umfassende Verbesserung der Symptomatik auch in einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt. Darüber hinaus konnte der Bedarf an einer SCS-Therapie sowie die Notwendigkeit einer NNH-OP unter Dupilumab deutlich reduziert werden. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS. Gleichzeitig zeichnet sich Dupilumab als systemische Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zu INCS alleine, gemessen an den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, durch ein sehr gutes Sicherheitsprofil aus.

In der Gesamtabwägung ergibt sich aus der unter Dupilumab erzielten weitgehenden und langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV. Bei gleichzeitig sehr gutem Sicherheitsprofil wird somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT abgeleitet.

Dupilumab ist somit als erstes zugelassenes Biologikum im Anwendungsgebiet eine überaus wichtige neue Therapieoption für die Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, bei denen durch SCS und/oder NNH-OP keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht werden kann und für die bisher keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung standen.

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.

Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Schleimhaut der Nase und Nasennebenhöhlen, die durch das Vorhandensein endoskopisch erkennbarer Nasenpolypen (NP) gekennzeichnet ist. Spezifische Symptome dauern bei dieser chronischen Erkrankung per Definition über einen Zeitraum von mehr als 12 Wochen an. Die spezifischen Symptome der CRSwNP sind nasale Kongestion/Obstruktion (NC), Gesichtsdruck oder -schmerz, anteriore oder posteriore Rhinorrhoe sowie die Verschlechterung oder der Verlust des Geruchssinns. [2, 3].

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

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

Population

Dupilumab ist gemäß Fachinformation angezeigt als Add-on-Therapie mit INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. [4].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Dupilumab. Dupilumab wird im Anwendungsgebiet schwere CRSwNP eingesetzt als Add-on-Therapie mit INCS. Die zugelassene Dosierung für Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet beträgt 300 mg alle zwei Wochen (Q2W) als subkutane Injektion [4].

Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, lautet:

- Eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat)

Da es sich bei CRSwNP um eine entzündliche Erkrankung der Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen handelt, sind im vorliegenden Anwendungsgebiet unter topischen Kortikosteroiden speziell *intranasale* Kortikosteroide (INCS) zu verstehen.

Weiterhin sollen in beiden Studienarmen unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) sowie ggf. eine kurzzeitige Therapie von Komplikationen (SCS und/oder Antibiotika) erlaubt sein und allen Patienten bei Bedarf eine Nasennebenhöhlenoperation (NNH-OP) angeboten werden.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet werden folgende patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt:

Mortalität

- Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet

Morbidität

- Nasale Kongestion/Obstruktion (NC); Verschlechterung/Verlust des Geruchssinns; anteriore und posteriore Rhinorrhoe; Total Symptom Score (TSS)
- 22-Item Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) (Gesamtscore und einzelne Items zu Symptomen/Gesundheitszustand)
- University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)
- Visuelle Analogskala (VAS) Rhinosinusitis

- Euro Quality of Life 5D scale (EQ-5D) VAS
- Verlust des Geschmackssinns
- Vermeidung von SCS und/oder Nasennebenhöhlenoperation (NNH-OP)
- Endoskopischer Nasenpolypenscore (NPS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- SNOT-22 (einzelne Fragen zur Lebensqualität)

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studientyp

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

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	A1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Intervention	E2	Behandlung mit Dupilumab: 300 mg alle zwei Wochen, als subkutane Injektion als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS)	A2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Komparator	E3	INCS ^a	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientyp	E5	Randomisierte kontrollierte klinische Studie (RCT)	A5	Die Studie ist keine RCT.
Behandlungsdauer	E6	≥ 24 Wochen	A6	< 24 Wochen
Publikationstyp	E7	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Kongressabstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata; Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen.

a: Mometasonfuroat (MFNS) oder Budesonid, Dosierung und Art der Anwendung gemäß der jeweiligen Fachinformation

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien zu Zielpopulation und Intervention ergeben sich aus der Fachinformation für Dupixent® [4]. In Bezug auf die Intervention werden nur Studien berücksichtigt, bei denen in mindestens einem Studienarm Dupilumab gemäß Fachinformation verabreicht wurde.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 01.07.2019 (Vorgangsnummer 2019-B-093) [5] als eine Therapie mit topischen Kortikosteroiden (Budesonid oder Mometasonfuroat) benannt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind unter topischen Kortikosteroiden speziell *intranasale* Kortikosteroide (INCS) zu verstehen.

Sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm sollen Patienten unterstützende Maßnahmen (z. B. Nasenspülungen) sowie ggf. eine kurzzeitige Therapie von Komplikationen (SCS und/oder Antibiotika) erhalten. Allen Patienten soll bei Bedarf außerdem eine NNH-OP angeboten werden.

Auch die in den Einschlusskriterien festgelegte Behandlungsdauer von ≥ 24 Wochen ergibt sich aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA [5].

Die in den Einschlusskriterien festgelegten Endpunkte ergeben sich aus dem Beratungsgespräch mit dem G-BA [5] sowie aktuell gültigen Leitlinien [6, 7].

Es werden lediglich Studien berücksichtigt, für die eine Volltextpublikation, ein Studienbericht oder eine ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern vorlag, um die Kriterien des CONSORT-Statements zu erfüllen und die Qualität der Studie beurteilen zu können.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab im Anwendungsgebiet wird in den Datenbanken Embase, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Sprache oder Zeitraum, werden nicht vorgenommen. Für Embase und MEDLINE wird der RCT-Filter nach Wong 2006 [8] verwendet. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer 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 relevanter Studien werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben die Register [Clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und PharmNet.Bund nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab im Anwendungsgebiet durchsucht. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Studientyp oder Zeitraum, werden nicht vorgenommen.

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

Abweichende Einschätzungen zur Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregistereinträge werden im Konsens durch Diskussion zwischen den selektierenden Personen gelöst. Die Basis der Entscheidungsfindung bilden dabei stets die in Tabelle 4-3 dargestellten Kriterien.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bilden die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung in Abschnitt 4.2.2 auf RCTs beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCTs relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte auf Endpunktebene

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern.

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

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

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

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

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

Folgende Patientencharakteristika werden – soweit verfügbar – berücksichtigt:

Demographische und allgemeine Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Region
- Rasse
- Ethnie
- Gewicht
- Body Mass Index (BMI)
- Raucherstatus
- Alkoholkonsum

Krankheitscharakteristika und medizinische Vorgeschichte

- Zeit seit der ersten Diagnose von Nasenpolypen
- Alter bei erstmaligem Auftreten der Nasenpolypen
- NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein)
- NNH-OP und/oder Therapie mit SCS innerhalb der vergangenen zwei Jahren (ja; nein)
- Anzahl der NNH-OPs in der Vergangenheit

- Zeit seit der letzten NNH-OP
- SCS-Therapie innerhalb der vergangenen zwei Jahren (ja; nein)
- Anzahl der SCS-Zyklen innerhalb der vergangenen zwei Jahre
- Anzahl der SCS-Therapietage innerhalb der vergangenen zwei Jahren
- Epistaxis in der Vergangenheit (ja; nein)
- Anzahl der Rhinosinusitis-Symptome zum Zeitpunkt des Screenings
- Krankheitsgeschichte komorbiden Asthmas und/oder NSAID-ERD
- Krankheitsgeschichte weiterer Komorbiditäten mit zugrundeliegender Typ-2-Inflammation

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Die erhobenen Endpunkte sowie die Operationalisierung stimmen in den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Phase-III-Studien SINUS-24 und SINUS-52 überein und werden daher im Folgenden für beide Studien gemeinsam betrachtet. Eine Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte ist in Tabelle 4-4 dargestellt.

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

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
Mortalität		
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der berichteten Todesfälle 	<ul style="list-style-type: none"> • Odds Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Ratio (95 % KI), p-Wert • Riskodifferenz (95 % KI), p-Wert • Falls zutreffend^a: Peto Odds Ratio (95 % KI), p-Wert
Morbidität		
Nasale Kongestion/Obstruktion (NC)	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des NC-Scores im Vergleich zu Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 % KI), p-Wert • Hedges' g (95 % KI)

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
	<ul style="list-style-type: none"> • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im NC-Score von $\geq 0,9$ Punkten im Vergleich zu Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> • Odds Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Ratio (95 % KI), p-Wert • Riskdifferenz (95 % KI), p-Wert • Falls zutreffend^a: Peto Odds Ratio (95 % KI), p-Wert
Verlust des Geruchssinns	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Scores für den Verlust des Geruchssinns im Vergleich zu Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 % KI), p-Wert • Hedges' g (95 % KI)
	<ul style="list-style-type: none"> • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Score für den Verlust des Geruchssinns von $\geq 1,28$ Punkten im Vergleich zu Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> • Odds Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Ratio (95 % KI), p-Wert • Riskdifferenz (95 % KI), p-Wert • Falls zutreffend^a: Peto Odds Ratio (95 % KI), p-Wert
Rhinorrhoe (anterior und posterior)	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Scores für Rhinorrhoe im Vergleich zu Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 % KI), p-Wert • Hedges' g (95 % KI)
Total Symptom Score (TSS)	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des TSS, bestehend aus den Symptomen NC, Verlust des Geruchssinns und Rhinorrhoe (anterior und posterior) im Vergleich zu Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 % KI), p-Wert • Hedges' g (95 % KI)
	<ul style="list-style-type: none"> • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im TSS von $\geq 2,67$ Punkten im Vergleich zu Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> • Odds Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Ratio (95 % KI), p-Wert • Riskdifferenz (95 % KI), p-Wert • Falls zutreffend^a: Peto Odds Ratio (95 % KI), p-Wert
SNOT-22	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline • Veränderung der einzelnen 	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 % KI), p-Wert

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
	<ul style="list-style-type: none"> • SNOT-22-Items zu Symptomen/Gesundheitszustand im Vergleich zu Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> • Hedges' g (95 % KI)
	<ul style="list-style-type: none"> • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im SNOT-22-Gesamtscore von $\geq 8,9$ Punkten im Vergleich zu Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> • Odds Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Ratio (95 % KI), p-Wert • Riskodifferenz (95 % KI), p-Wert • Falls zutreffend^a: Peto Odds Ratio (95 % KI), p-Wert
UPSIT	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des UPSIT-Scores im Vergleich zu Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 % KI), p-Wert • Hedges' g (95 % KI)
	<ul style="list-style-type: none"> • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit UPSIT-Score ≤ 18 zu Baseline und > 18 zu Woche 24 bzw. 52 	<ul style="list-style-type: none"> • Odds Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Ratio (95 % KI), p-Wert • Riskodifferenz (95 % KI), p-Wert • Falls zutreffend^a: Peto Odds Ratio (95 % KI), p-Wert
VAS Rhinosinusitis	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der VAS Rhinosinusitis im Vergleich zu Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 % KI), p-Wert • Hedges' g (95 % KI)
	<ul style="list-style-type: none"> • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit VAS Rhinosinusitis > 7 zu Baseline und ≤ 7 zu Woche 24 bzw. 52 	<ul style="list-style-type: none"> • Odds Ratio (95 % KI), p-Wert • Risk Ratio (95 % KI), p-Wert • Riskodifferenz (95 % KI), p-Wert • Falls zutreffend^a: Peto Odds Ratio (95 % KI), p-Wert
EQ-5D VAS	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline 	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 % KI), p-Wert • Hedges' g (95 % KI)
Verlust des Geschmackssinns	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Scores für 	<ul style="list-style-type: none"> • Absolute Differenz (LS

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
	den Verlusts des Geschmacks- sinns im Vergleich zu Baseline	Mean Difference) der mittleren Änderung (95 % KI), p-Wert • Hedges' g (95 % KI)
Nasenpolypenscore (NPS)	• Veränderung des NPS im Vergleich zu Baseline	• Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 % KI), p-Wert • Hedges' g (95 % KI)
Notfalltherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten SCS- Therapie und/oder NNH-OP und Anteil Patienten mit Ereignis • Zeit bis zur ersten SCS- Therapie aus jeglichem Grund und Anteil Patienten mit Ereig- nis • Zeit bis zur ersten SCS- Therapie aufgrund von Nasenpolypen und Anteil Patienten mit Ereignis • Zeit bis zur ersten NNH-OP und Anteil Patienten mit Ereignis 	<ul style="list-style-type: none"> • Hazard Ratio (95 % KI), p-Werte aus Cox proportionalem Hazard Modell und aus Log-Rank- Test • Kaplan-Meier-Kurven
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SNOT-22	• Veränderung der einzelnen SNOT-22-Items zur gesund- heitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Baseline	• Absolute Differenz (LS Mean Difference) der mittleren Änderung (95 % KI), p-Wert • Hedges' g (95 % KI)
• Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (UE)	• Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis	• Odds Ratio (95 % KI), p- Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	• Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis	• Risk Ratio (95 % KI), p- Wert
Unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Therapieabbruch führten	• Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis	• Riskodifferenz (95 % KI), p-Wert
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)	• Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis	• Falls zutreffend ^a : Peto Odds Ratio (95 % KI), p-Wert
Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied von ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT	• Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis	

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
<p>a: Für binäre Endpunkte, bei denen in mindestens einem Behandlungsarm die relative Häufigkeit von Patienten mit aufgetretenem Ereignis $\leq 1\%$ beträgt, wurde anstelle des Odds Ratios das Peto Odds Ratio berechnet.</p> <p>SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; VAS: Visuelle Analogskala; EQ-5D European Quality of Life Five Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Square Mean; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term</p>		

4.2.5.2.3 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Mortalität

Patientenrelevanz und Validität

Da CRSwNP eine chronische, jedoch keine tödlich verlaufende Erkrankung ist, zielt ihre Behandlung grundsätzlich nicht auf eine Beeinflussung der Mortalität ab. Studien im Indikationsgebiet sind somit nicht darauf ausgelegt, Mortalität zu untersuchen, auch wenn das Überleben der Patienten (bzw. eine mögliche Verlängerung des Überlebens) gemäß VerFO des G-BA [9] grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Operationalisierung

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

Darstellung im Dossier:

- Anzahl der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge

Morbidität

Nasale Kongestion/Obstruktion (NC), Verlust des Geruchssinns, Rhinorrhoe (anterior und posterior) und Total Symptom Score (TSS)

Patientenrelevanz und Validität

Nasale Kongestion/Obstruktion (NC), die Verschlechterung bzw. der Verlust des Geruchssinns, anteriore Rhinorrhoe (laufende Nase) und posteriore Rhinorrhoe (postnasale Sekretion, d.h. Abfluss von Sekret im hinteren Rachenbereich) sind Leitsymptome der chronischen Rhinosinusitis (CRS) [6, 7]. So erfolgt die Diagnose der CRS laut Europäischem Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen (EPOS) anhand von mindestens zwei Symptomen, von denen eines entweder NC oder Rhinorrhoe (anterior oder posterior) sein sollte, begleitet von einer Verschlechterung bzw. dem Verlust des Geruchssinns und/oder Gesichtsdruck [6, 7]. Patienten mit CRS *mit* Nasenpolypen (CRSwNP) berichten im Vergleich zu Patienten mit CRS *ohne* Nasenpolypen (CRSsNP) häufiger die Symptome NC, Verschlechterung des Geruchssinns sowie Rhinorrhoe und seltener das Symptom Gesichtsdruck [10].

Bei CRSwNP handelt es sich um eine chronische Erkrankung, bei der die Beschwerden gemäß Definition in den Leitlinien länger als 12 Wochen andauern [6, 7]. Die beschriebenen Symptome stellen daher eine dauerhafte Belastung für die Patienten dar.

Die Symptome NC, insbesondere die damit einhergehende Behinderung der Nasenatmung, ein eingeschränkter Geruchssinn sowie anteriore und posteriore Rhinorrhoe werden von den Patienten direkt wahrgenommen und schränken sie im täglichen Leben in ihrer Funktion und Aktivität ein. Auch nach den Allgemeinen Methoden des IQWiG sind diese Symptome daher direkt patientenrelevant [11]. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch am 01.07.2019 stimmt der G-BA überein, dass Rhinorrhoe, postnasale Sekretion sowie Riech- und Geschmacksstörungen patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet CRSwNP sind [5].

In den im vorliegenden Dossier dargestellten Studien berichteten die Patienten die Symptome NC, Verlust des Geruchssinns und Rhinorrhoe (anterior und posterior) täglich morgens mithilfe eines elektronischen Patiententagebuchs. Der spezielle Abschnitt des Patiententagebuchs zur Erhebung der Symptome wird im Folgenden als Symptomtagebuch bezeichnet. Die Einschätzung der Einzelsymptome erfolgte mit Bezug auf die zurückliegenden 24 Stunden auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 3 (starke Symptome). Der Total Symptom Score (TSS) wird als Summe der Einzelscores berechnet, wobei Rhinorrhoe als Mittelwert der anterioren und posterioren Rhinorrhoe in den TSS eingeht. Der TSS reicht dementsprechend von 0 bis 9. Für die Auswertung des Symptomtagebuchs, um die Veränderung der Einzelscores sowie des TSS im Vergleich zu Baseline zu ermitteln, wurde für jede Visite der Mittelwert über alle Werte der zurückliegenden vier Wochen berechnet.

Die im Symptomtagebuch verwendete 4-Punkte-Skala, einschließlich der Definition der Kategorien leicht, mäßig und stark (siehe Operationalisierung), wurde in Übereinstimmung mit dem in der EMA-Guideline für allergische Erkrankungen, speziell allergische Rhinitis und Konjunktivitis [12] vorgeschlagenen Symptomscore konzipiert. In den für die Nutzenbewertung relevanten Phase-III-Studien SINUS-24 und SINUS-52 ist NC einer der beiden koprimary Endpunkte und der Verlust des Geruchssinns sowie der TSS präspezifizierte sekundäre Endpunkte.

Zur Validierung des Symptomtagebuchs und in Vorbereitung auf die Beantragung der Marktzulassung von Dupilumab im Anwendungsgebiet CRSwNP wurden die psychometrischen Eigenschaften des elektronischen Patiententagebuchs bewertet und ankerbasierte Methoden zur Schwellenwertbestimmung angewendet [13, 14]. Die Analyse basiert auf der Phase-II-Studie ACT12340, die Dupilumab + INCS (MFNS) über einen Zeitraum von 16 Wochen mit INCS bei erwachsenen Patienten mit CRSwNP vergleicht (N = 60). Aufgrund der höheren Patientenzahlen in den Phase-III-Studien fand anhand der Daten aus SINUS-24 und SINUS-52 eine Plausibilitätsprüfung der Ergebnisse statt [14].

In der Phase-II-Studie wurde eine Vorgängerversion des Symptomtagebuchs verwendet, die zweimal täglich (morgens und abends) von den Patienten beantwortet wurde. Für die Auswertung wurde der Mittelwert aus dem Score am Morgen und dem Score am Abend gebildet. Beide Scores korrelieren in der Phase-II-Studie stark ($r = 0,95$ bis $0,98$ zu Baseline, $r = 0,97$ bis $1,00$ zu Woche 16) miteinander. Diese Beobachtung spricht erstens für den Wechsel zur einmal täglichen Erhebung in den Phase-III-Studien zur Entlastung der Patienten und zweitens für die Übertragbarkeit der im Folgenden näher beschriebenen Validierung des Symptomtagebuchs von der Phase-II-Studie auf die Phase-III-Studien SINUS-24 und SINUS-52 [13, 14].

Konstruktvalidität

In der Phase-II-Studie korrelieren sowohl die einzelnen Items des Symptomtagebuchs als auch der TSS zu Baseline und zu Woche 16 mit mehreren patientenberichteten Endpunkten, welche die Symptome der Patienten mit CRSwNP zufriedenstellend abbilden [13, 14]. Nach einem Vorschlag von Cohen wird ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,3$ bis $0,49$ als mittlere und $r \geq 0,5$ als starke Korrelation interpretiert [15].

Eine starke statistisch signifikante Korrelation mit $r \geq 0,65$ zeigt sich zu Baseline und Woche 16 insbesondere zwischen den einzelnen Items des Symptomtagebuchs und den korrespondierenden Items des validierten, rhinosinuitisspezifischen Fragebogens SNOT-22 (NC/verstopfte Nase, anteriore Rhinorrhoe/laufende Nase, posteriore Rhinorrhoe/postnasale Sekretion, Verlust des Geruchssinns/Verminderter Geruchs- bzw. Geschmackssinn) (siehe Tabelle 4-5). Auch der Gesamtscore des SNOT-22 und der TSS zeigen zu beiden Zeitpunkten eine starke Korrelation mit $r = 0,62$ zu Baseline und $r = 0,77$ zu Woche 16.

Tabelle 4-5: Korrelation zwischen den Items des Symptomtagebuchs und des SNOT-22 (Studie ACT12340)

ACT12340 Zeitpunkt/ Anker	Symptomtagebuch ^a (Korrelationskoeffizient)				
	NC	Anteriore Rhinorrhoe	Posteriore Rhinorrhoe	Verlust des Geruchssinns	TSS
Baseline (N = 52 bis 58)					
<u>SNOT-22</u>					
Verstopfte Nase	0,74*	0,40*	0,27*	0,13	0,57*
Laufende Nase	0,44*	0,76*	0,57*	0,20	0,64*
Postnasale Sekretion	0,22	0,59*	0,85*	0,11	0,53*
Verminderter Geruchs- /Geschmackssinn	0,23	0,07	0,17	0,65*	0,49*
Gesamtscore	0,54*	0,59*	0,57*	0,17	0,62*

Zeitpunkt/ Anker	Symptomtagebuch ^a (Korrelationskoeffizient)				
	NC	Anteriore Rhinorrhoe	Posteriore Rhinorrhoe	Verlust des Geruchssinns	TSS
Woche 16 (N = 48 bis 50)					
<u>SNOT-22</u>					
Verstopfte Nase	0,79*	0,42*	0,37*	0,64*	0,71*
Laufende Nase	0,60*	0,82*	0,60*	0,55*	0,69*
Postnasale Sekretion	0,48*	0,64*	0,78*	0,64*	0,71*
Verminderter Geruchs- /Geschmackssinn	0,70*	0,55*	0,55*	0,92*	0,86*
Gesamtscore	0,68*	0,60*	0,65*	0,69*	0,77*
a: Mittelwert aus Score am Morgen und dem Score am Abend; *p-Wert ≤ 0,05					
SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; NC: Nasale Kongestion/Obstruktion; TSS: Total Symptom Score; N: Anzahl der Patienten					
Quelle: [13, 14]					

Eine moderate bis starke Korrelation zeigt sich außerdem zwischen dem Score Verschlechterung/Verlust des Geruchssinns im Patiententagebuch und dem olfaktorischen Test UPSIT ($r = -0,47$ zu Baseline und $-0,77$ zu Woche 16) sowie zwischen der VAS Rhinosinusitis und dem TSS ($r = 0,43$ zu Baseline und $0,62$ zu Woche 16). Darüber hinaus ist festzustellen, dass die Scores des Symptomtagebuchs (einzelne Items und TSS) überwiegend stärker mit der krankheitsspezifischen VAS Rhinosinusitis korrelieren als mit der generischen EQ-5D VAS [13, 14].

Reliabilität

Die aus den Daten der Phase-II-Studie berechneten Werte für Cronbach's Alpha von 0,72 zu Baseline und 0,85 zu Woche 16 liegen innerhalb des von Streiner und Norman vorgeschlagenen akzeptablen Bereichs von 0,7 bis 0,9 [16] und unterstützen somit die interne Konsistenz der einzelnen Items des Symptomtagebuchs [13, 14].

Zur Überprüfung der Test-Retest-Reliabilität wurden Interklassen-Koeffizienten (ICC) für NC, Verlust des Geruchssinns, anteriore Rhinorrhoe, posteriore Rhinorrhoe und TSS durch Vergleich der Scores zu Woche 12 und 16 (Mittelwerte der vergangenen 4 Wochen) berechnet. Dazu wurde die Gruppe der Patienten mit gleichbleibender Symptomatik, gemessen an einer Änderung der VAS Rhinosinusitis ≤ 1 oder einem unveränderten Nasenpolypenscore (NPS) betrachtet. Die resultierenden ICCs liegen alle über 0,9, die untere Grenze der zugehörigen 95 % KI ist jeweils mindestens 0,8 und damit oberhalb der von Nunnally et al. vorgeschlagenen Schwelle von 0,7. Die Endpunkte NC, Verlust des Geruchssinns, Rhinorrhoe und TSS sind demnach bei Patienten mit gleichbleibender Symptomschwere über die Zeit stabil [13, 14].

Änderungssensitivität (Responsiveness)

Um festzustellen, ob NC, Verlust des Geruchssinns, Rhinorrhoe (anterior und posterior) und der TSS geeignet sind, um relevante Änderungen zu detektieren, wurde die Korrelation zwischen der Änderung in den Scores des Symptomtagebuchs und der Änderung weiterer patientenberichteter Endpunkte der Phase-II-Studie zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline untersucht. Die resultierenden Korrelationskoeffizienten indizieren eine moderate bis starke Korrelation und zeigen ein ähnliches Muster wie die zur Überprüfung der Konstruktvalidität herangezogene Korrelation. So zeigt sich auch bezogen auf die Änderung zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline insbesondere zwischen den Items des Symptomtagebuchs und den korrespondierenden Items des SNOT-22 sowie dem TSS und dem Gesamtscore des SNOT-22 eine starke Korrelation. Die Scores für NC, den Verlust des Geruchssinns, Rhinorrhoe (anterior und posterior) und TSS sind daher geeignet, um relevante Änderungen der patientenberichteten Symptome zu detektieren [13, 14].

Zusammenfassend handelt es sich beim Symptomtagebuch um ein valides und sensitives Instrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen, patientenrelevanten Endpunkte NC, Verlust des Geruchssinns, Rhinorrhoe (anterior und posterior) sowie des TSS.

Schwellenwertbestimmung

Die ankerbasierte Bestimmung einer geeigneten Responder-Definition für NC, Verlust des Geruchssinns und TSS erfolgte ebenfalls anhand der Phase-II-Studie ACT12340 [13, 14]. Als Anker diente der validierte, patientenberichtete Fragebogen SNOT-22, für den eine MCID von $\geq 8,9$ Punkten vorliegt [17]. Neben den starken inhaltlichen Parallelen, unterstreichen die Daten die Wahl des Ankers, denn die Korrelationskoeffizienten für die Änderung in den Scores des Symptomtagebuchs und der Änderung des SNOT-22-Gesamtscores (responsiveness correlation coefficient) liegen alle oberhalb des Schwellenwerts von 0,37, ab dem ein Anker als geeignet betrachtet wird [13, 14, 18, 19]. In Tabelle 4-6 sind die mittleren Änderungen in den Scores für NC, Verlust des Geruchssinns und dem TSS in der Phase-II-Studie zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline für SNOT-22-Responder und SNOT-22-Nonresponder dargestellt. Entsprechend der in der Gruppe der SNOT-22-Responder erreichten mittleren Verbesserung im jeweiligen Endpunkt des Symptomtagebuchs wurden für das vorliegende Dossier folgende Responder-Schwellen herangezogen:

- NC-Score: Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkten
- Score für den Verlust des Geruchssinns: Verbesserung von $\geq 1,28$ Punkten
- TSS: Verbesserung von $\geq 2,67$ Punkten

Für Rhinorrhoe (anterior/posterior) wird im Dossier von einer Responder-Analyse abgesehen, da Rhinorrhoe in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 als TSS-Komponente betrachtet wird, deren Aussagekraft als einzelner Endpunkt jedoch unzulänglich für eine Responder-Ableitung ist.

Tabelle 4-6: Mittlere Änderung in NC, Verlust des Geruchssinns und TSS nach SNOT-22-Responder-Status zu Woche 16 (Studie ACT12340)

ACT12340 (N = 58)	Mittlere Änderung im Symptomtagebuch ^{a,b}		
	NC	Verlust des Geruchssinns	TSS
SNOT-22-Responder: Verbesserung von $\geq 8,9$ Punkten (n = 35)^b			
MW (SD)	-0,9 (0,8)	-1,28 (1,0)	-2,67 (2,0)
SNOT-22-Nonresponder: Verbesserung von $< 8,9$ Punkten (n = 15)^b			
MW (SD)	-0,03 (0,6)	-0,08 (0,3)	-0,24 (1,0)

a: Mittelwert aus Score am Morgen und dem Score am Abend
b: Veränderung zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline
SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; NC: Nasale Kongestion/Obstruktion; TSS: Total Symptom Score; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl Responder
Quelle: [13, 14]

Operationalisierung

Die nasalen Symptome der CRSwNP wurden einmal täglich morgens mithilfe eines elektronischen Patiententagebuchs selbstständig von den Patienten berichtet. Die Patienten wurden gebeten, die Symptomschwere mit Bezug auf die zurückliegenden 24 Stunden zu bewerten. Die Bewertung sollte kurz nach dem Aufstehen (bis 12:00 mittags) und vor der Verabreichung des INCS erfolgen. Folgende Symptome wurden abgefragt:

- Verstopfte Nase/Nasenatmungsbehinderung (nasale Kongestion/Obstruktion, NC)
- Verlust des Geruchssinns
- Laufende Nase (anteriore Rhinorrhoe)
- Schleimabfluss im Bereich der Rachenhinterwand (posteriore Rhinorrhoe)

Die folgende Beschreibung diente den Patienten als Richtlinie:

Tabelle 4-7: Skala des elektronischen Patiententagebuchs zur Bewertung der Symptomschwere

Score	Symptomschwere
0	Keine Symptome
1	Leichte Symptome (minimales Bewusstsein klar vorhandener, aber leicht tolerierbarer Symptome)
2	Mäßige Symptome (ausgeprägtes Bewusstsein lästiger, aber tolerierbarer Symptome)
3	Starke Symptome (schwer zu tolerierende Symptome, stören Aktivitäten des täglichen Lebens)

Der Total Symptom Score (TSS) von 0 bis 9 entspricht der Summe der Einzelscores, wobei für Rhinorrhoe der Mittelwert der Scores für anteriore und posteriore Rhinorrhoe in den TSS einfließt. Für die Analyse des Symptomtagebuchs, um die Veränderung der Einzelscores sowie des TSS im Vergleich zu Baseline zu ermitteln, wurde für jede Visite der Mittelwert über alle Werte der zurückliegenden vier Wochen berechnet.

Darstellung im Dossier

- Veränderung der Symptomschwere der NC im Vergleich zu Baseline
- Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im NC-Score von $\geq 0,9$ Punkten
- Veränderung der Symptomschwere des Verlusts des Geruchssinns im Vergleich zu Baseline
- Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Score für den Verlust des Geruchssinns von $\geq 1,28$ Punkten
- Veränderung der Symptomschwere der Rhinorrhoe (anterior/posterior) im Vergleich zu Baseline
- Veränderung des TSS im Vergleich zu Baseline
- Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im TSS von $\geq 2,67$ Punkten

SNOT-22 (Gesamtscore und Items zu Symptomen/Gesundheitszustand)

Patientenrelevanz und Validität

Der 22-Item Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) ist ein krankheitsspezifischer, patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung rhinosinusspezifischer Symptome sowie den Auswirkungen der Erkrankung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Für den SNOT-22 liegt eine Validierungsstudie mit 2.284 CRS-Patienten, davon 1.507 Patienten mit CRSwNP, vor, in welcher der Fragebogen vor und nach einer NNH-OP von den Patienten ausgefüllt wurde [17]. Die Studie zeigt eine hohe Konstruktvalidität des SNOT-22. So ist der SNOT-22-Gesamtscore geeignet, um zwischen Patienten mit CRS und gesunden Patienten ($p < 0,0001$) sowie zwischen verschiedenen Subgruppen der CRS-Patienten (Krankheitsdauer, NNH-OP in der Vergangenheit, Komorbiditäten) zu unterscheiden. Gemessen an Cronbach's alpha von 0,91 weisen die Items des SNOT-22 zudem eine hohe interne Konsistenz auf. Der SNOT-22 zeichnet sich außerdem durch eine hohe Test-Retest-Reliabilität aus, der Korrelationskoeffizient für zwei im Abstand von 10 bis 14 Tagen in derselben Patientengruppe durchgeführte Messungen beträgt 0,93 [17].

Hopkins et al. konnten außerdem zeigen, dass der SNOT-22 sensitiv genug ist, statistisch signifikante Änderung bei Patienten drei Monate nach der NNH-OP im Vergleich zum Score vor der OP zu detektieren [17].

In der Validierungsstudie wurde für den Gesamtscore des SNOT-22 eine minimale klinisch relevante Änderung (MCID) von 8,9 Punkten ermittelt. Als Anker für die Bestimmung der MCID diene eine 5-Punkte-Skala, auf der die Patienten die Veränderung ihres Gesundheitszustands und ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach der NNH-OP angeben sollten, wobei ein Wert von 1 „viel besser“ und ein Wert von 5 „viel schlechter“ entsprach. Die MCID für den SNOT-22 von 8,9 basiert auf der Mittelwertdifferenz der Scores von Patienten, die „ein bisschen besser“ und Patienten, die „keine Veränderung“ angaben [17].

Zusammenfassend handelt es sich beim SNOT-22 um ein valides und sensitives Messinstrument zur Erhebung der spezifischen Symptome sowie der Auswirkungen der Rhinosinusitis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch am 01.07.2019 stimmt der G-BA überein, dass der SNOT-22 zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignet ist [5].

Operationalisierung

Der SNOT-22 besteht aus 22 Fragen zu rhinosinuitisspezifischen Symptomen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der SNOT-22 wird von den Patienten selbständig ausgefüllt. Die Patienten werden gebeten, die Fragen mit Bezug auf die vergangenen 14 Tage auf einer Skala von 0 bis 5 zu beantworten, wobei sowohl die Schwere der Symptome als auch die Häufigkeit des Auftretens berücksichtigt werden sollen.

Die folgende Einschätzung dient den Patienten als Richtlinie.

Tabelle 4-8: Skala des SNOT-22

Score	Schwere der Symptome/Auswirkungen der Rhinosinusitis
0	Keine Probleme
1	Äußerst leichte Probleme
2	Leichte oder schwache Probleme
3	Mittelstarke Probleme
4	Starke Probleme
5	Schlimmstmögliche Probleme

Der Gesamtscore des SNOT-22 von 0 bis 110 entspricht der Summe der Einzelscores, wobei ein niedrigerer Wert einem besseren Gesundheitszustand bzw. einer besseren Lebensqualität entspricht. Eine Abnahme des Wertes spiegelt demnach eine Verbesserung des Gesundheitszustandes bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Eine Änderung des Gesamtscores von $\geq 8,9$ Punkten wird als minimale klinisch relevante Änderung (MCID) eingestuft [17].

Beim Ausfüllen des SNOT-22 markieren die Patienten außerdem bis zu fünf der abgefragten Items, die ihre Gesundheit am stärksten beeinflussen, diese Information fließt jedoch nicht in den Gesamtscore ein.

In den hier dargestellten Studien wurde der SNOT-22 mithilfe eines elektronischen Patiententagebuchs bei den Besuchen im Studienzentrum erhoben.

Darstellung im Dossier

Im SNOT-22 werden sowohl Symptome/Gesundheitszustand als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten abgefragt. Im Dossier werden daher zusätzlich zu den Ergebnissen des Gesamtscores die Ergebnisse der einzelnen Items in den jeweiligen Endpunktkategorien dargestellt (siehe Tabelle 4-9). Die Zuordnung der Items zu den Endpunktkategorien erfolgte in Anlehnung an den von Baumann et al. für die Vorgängerversion SNOT-20 vorgeschlagenen Subscore zur allgemeinen Lebensqualität [20] sowie den Items des Fragebogens SF-36 (36-Item Short Form Survey) der vom G-BA in vorherigen Verfahren zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wurde [21].

Unter der Endpunktkategorie Morbidität werden dargestellt:

- Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores (Items 1–22) im Vergleich zu Baseline
- Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im SNOT-22-Gesamtscore (Items 1–22) von $\geq 8,9$ Punkten im Vergleich zu Baseline
- Veränderung in den einzelnen Items des SNOT-22 zu Symptomen/Gesundheitszustand (Items 1–8 und 10–12) im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-9: Zuordnung der einzelnen Items des SNOT-22 zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität

#	Item	Endpunktkategorie im Dossier	
		Morbidität	Lebensqualität
1	Drang zum Schnäuzen	•	
2	Verstopfte Nase	•	
3	Niesen	•	
4	Laufende Nase	•	
5	Husten	•	

#	Item	Endpunktkategorie im Dossier	
		Morbidität	Lebensqualität
6	Postnasale Sekretion	•	
7	Dickes Nasensekret	•	
8	Druck auf dem Ohr	•	
9	Schwindelgefühl		•
10	Ohrenschmerzen	•	
11	Schmerzen oder Druckgefühl im Gesicht	•	
12	Verminderter Geruchs-/Geschmackssinn	•	
13	Probleme beim Einschlafen		•
14	Nächtliches Aufwachen		•
15	Kein erholsamer Schlaf		•
16	Müdigkeit beim Aufwachen		•
17	Erschöpfung		•
18	Verminderte Produktivität		•
19	Verminderte Konzentrationsfähigkeit		•
20	Frustration/Unruhe/Reizbarkeit		•
21	Traurigkeit		•
22	Verlegenheit		•

UPSIT

Patientenrelevanz und Validität

Eine Verschlechterung bzw. der Verlust des Riechvermögens ist ein Leitsymptom der CRSwNP [6, 7].

Der 40-Item University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) ist ein, olfaktorischer Test zur quantitativen Bestimmung des Riechvermögens [22]. Der UPSIT zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität und eine hohe Test-Retest-Reliabilität ($r = 0,94$) aus [23]. Beim UPSIT handelt es sich um einen sehr gut etablierten Test, der seit seiner Entwicklung in den 1980er Jahren, bereits bis zum Jahr 2011 von nahezu 200.000 Personen durchgeführt wurde [24]. Durch weitere Etablierung und mit steigender Anzahl der im Bereich der Atemwegserkrankungen durchgeführten klinischen Studien wurde der Test nach Angaben des Entwicklers mittlerweile weltweit von knapp einer Million Personen durchgeführt.

Durch Abgleich des Testergebnisses mit einer normativen Datenbank, welche die Scores von fast 4.000 Personen mit normaler Riechfähigkeit umfasst, kann zusätzlich zum Gesamtscore das Level des absoluten Riechvermögens (Normosmie, leichte Hyposmie, mittelschwere Hyposmie, schwere Hyposmie, totale Anosmie) bestimmt werden [23].

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch am 01.07.2019 stimmt der G-BA überein, dass Riechstörungen einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen und geht weiterhin davon aus, dass Validierung des UPSIT auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar ist [5].

Operationalisierung

Die Riechfähigkeit der Patienten wurde in den hier dargestellten Studien mithilfe des UPSIT erhoben, der aus 40 Duftstoffen besteht und nach dem Kratz-und-Riech-Prinzip aufgebaut ist. Der Test besteht aus vier Heften, von denen jedes 10 Seiten mit jeweils einem Duftstoff enthält. Jeder Duftstoff ist in einer Mikrokapsel aus Plastik in einen Streifen auf dem unteren Teil der Seite eingebettet. Über dem Streifen befindet sich eine Multiple-Choice-Frage mit vier alternativen Begriffen zur Beschreibung des jeweiligen Duftstoffs. Jedes Heft beinhaltet eine Anleitung zur Durchführung des Tests. Die Patienten werden gebeten, den Duftstoff durch Kratzen des Teststreifens mit einem Bleistift freizusetzen und anzugeben, welcher der vier Begriffe den Geruch am besten beschreibt. Daraus ergibt sich ein Score von 0 bis maximal 40 möglichen richtigen Antworten, wobei ein geringer Wert einer stärkeren Beeinträchtigung der Riechfähigkeit entspricht. 35–40 Punkte entsprechen einem normalen Riechvermögen (Normosmie), 31–35 Punkte einer leichten Hyposmie, 26–30 Punkte einer mittelschweren Hyposmie, 19–25 Punkte einer schweren Hyposmie und 0–18 Punkte einem kompletten Verlust des Riechvermögens (Anosmie).

In den hier dargestellten Studien wurde der UPSIT den Patienten bei den Besuchen im Studienzentrum durch das Studienpersonal ausgehändigt und anschließend von den Patienten selbständig ausgefüllt. Um zu vermeiden, dass Patienten sich richtig erkannte Duftstoffe merken, wurde die Auswertung des UPSIT durch das Studienpersonal vorgenommen.

Um sicherzustellen, dass Patienten mit den im Test eingesetzten Duftstoffen und Antwortmöglichkeiten aus ihrem Alltag vertraut waren, fanden in den hier dargestellten Studien kulturell adaptierte Versionen des UPSIT Anwendung.

Darstellung im Dossier

Um eine quantitative Aussage zu einem patientenrelevanten Endpunkt treffen zu können, wurde für das Dossier neben der Veränderung des UPSIT im Vergleich zu Baseline eine Responder-Analyse durchgeführt. In Anlehnung an die im SAP präspezifizierte Analyse des Anteils der Patienten mit Anosmie gemäß UPSIT-Kategorien wurde der Anteil der Patienten berechnet, bei denen zu Baseline eine Anosmie vorlag ($\text{UPSIT} \leq 18$) und deren Riechvermögen sich bis Woche 24 bzw. 52 soweit verbesserte, dass sie keine Anosmie mehr aufwiesen ($\text{UPSIT} > 18$).

Im Dossier werden folgende Analysen dargestellt:

- Veränderung des UPSIT im Vergleich zu Baseline
- Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit $UPSIT \leq 18$ zu Baseline und $UPSIT > 18$ zu Woche 24 bzw. Woche 52

VAS Rhinosinusitis

Patientenrelevanz und Validität

Mithilfe der 10 cm visuellen Analogskala (VAS) Rhinosinusitis geben die Patienten an, wie belastend sie die Symptome ihrer Rhinosinusitis empfinden, wobei ein Wert von 0 als „gar nicht belastend“ und ein Wert von 10 als „sehr stark belastend“ definiert ist. Die VAS Rhinosinusitis wird im Europäische Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen (EPOS) als Maß für die Einschätzung des Schweregrades der Rhinosinusitis empfohlen [7]. Laut aktuell gültigem EPOS indiziert ein VAS-Score von 0 bis 3 eine leichte, ein Score von > 3 bis 7 eine mittelschwere und ein Score > 7 bis 10 eine schwere Ausprägung der Rhinosinusitis-Symptome [7].

Die psychometrischen Eigenschaften der VAS Rhinosinusitis wurden in verschiedenen Studien mit CRSwNP-Patienten untersucht. Die Konstruktvalidität wurde durch eine starke Korrelation (Spearman's Rho = 0,85; $p \leq 0,001$) mit dem validierten, krankheitsspezifischen Fragebogen SNOT-22 gezeigt [25]. Die VAS Rhinosinusitis ist außerdem geeignet, statistisch signifikante Änderungen der Symptomschwere bei Patienten vor und nach einer NNH-OP zu detektieren [26].

Die Definition der Grenzen für die VAS-Kategorien leicht, mittelschwer und schwer basiert auf einer Studie, in der 116 Patienten mit chronischer Rhinosinusitis ihre Symptomschwere sowohl mittels VAS Rhinosinusitis als auch mithilfe einer 3-Punkte-Skala (leicht, mittelschwer, schwer) einschätzten [27].

Die mittels VAS erhobene Symptomschwere der CRSwNP gibt den Gesundheitszustand des Patienten an und ist daher gemäß der VerFO des G-BA direkt patientenrelevant [9]. Die Erhebung der Symptomschwere über eine VAS wurde vom G-BA in bisherigen Verfahren bereits zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [21].

Operationalisierung

Zur Erhebung der allgemeinen Symptomschwere mithilfe der VAS Rhinosinusitis wurden die Patienten gebeten, auf einer 10 cm visuellen Analogskala anzugeben, wie belastend sie die Symptome ihrer Rhinosinusitis empfinden. Dabei entspricht ein Wert von 0 Symptomen, die „gar nicht belastend“ sind, und ein Wert von 10 Symptomen, die „sehr stark belastend“ sind. Die Patienten gaben ihre aktuelle, allgemeine Symptomschwere durch Setzen eines Kreuzes an der entsprechenden Stelle der Skala an.

Darstellung im Dossier

In Anlehnung an die im EPOS vorgeschlagene Einteilung der Symptomschwere anhand der VAS Rhinosinusitis sowie die im SAP präspezifizierte Analyse des Anteils der Patienten mit VAS Rhinosinusitis ≤ 7 zu Woche 24 bzw. 52 wurde für das Dossier eine Responder-Analyse durchgeführt. Darin wurde der Anteil der Patienten, deren Symptomschwere gemessen mittels VAS Rhinosinusitis sich von schwer (VAS Rhinosinusitis > 7) zu Baseline auf ≤ 7 (leicht oder mittelschwer) zu Woche 24 bzw. 52 verbessert, ermittelt.

- Veränderung der VAS Rhinosinusitis im Vergleich zu Baseline
- Anteil der Patienten mit VAS Rhinosinusitis > 7 zu Baseline und ≤ 7 zu Woche 24 bzw. 52

EQ-5D VAS

Patientenrelevanz und Validität

Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus einer Nutzwertskala sowie einer visuellen Analogskala (VAS) zur Beurteilung des Gesundheitszustands [28]. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Daten der EQ-5D VAS dargestellt, da der EQ-5D Index einen aggregierten Nutzwert darstellt, der von G-BA und IQWiG im Allgemeinen nicht zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen wird. Da die EQ-5D VAS die Einschätzung des Patienten wiedergibt, ist dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch am 01.07.2019 bestätigt der G-BA, dass die EQ-5D VAS als Endpunkt der Kategorie Morbidität für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann [5].

Operationalisierung

Zur Erhebung des Gesundheitszustandes mithilfe der EQ-5D VAS wurden die Patienten gebeten, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 anzugeben, wobei 0 den schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand und 100 den besten denkbaren Gesundheitszustand darstellt. Die Patienten gaben ihren aktuellen, allgemeinen Gesundheitszustand an, indem sie an entsprechender Stelle auf der Skala ein Kreuz setzten.

Darstellung im Dossier

- Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline

Verlust des Geschmackssinns

Patientenrelevanz und Validität

Die chronische Rhinosinusitis, einschließlich der CRSwNP ist mit einer signifikanten Verschlechterung des Geschmackssinns assoziiert [29]. Die patientenberichtete Verschlechterung bzw. der Verlust des Geschmackssinns beeinträchtigen die Patienten in der Wahrnehmung ihrer Funktionen und Aktivitäten und sind daher auch nach der Definition des IQWiG patientenrelevant [11].

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch am 01.07.2019 stimmt der G-BA überein, dass Riech- und Geschmacksstörungen ein patientenrelevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet sind [5].

Operationalisierung

Der Verlust des Geschmackssinns wurde von den Patienten bei den Besuchen im Studienzentrum berichtet. Dazu wurden die Patienten gebeten, auf einer kategoriellen Skala von 0 bis 3 anzugeben, wie stark ihr Geschmackssinn gestört sei. Dabei entspricht ein Wert von 0 keiner Störung und ein Wert von 3 einer starken Störung. Ein höherer Wert spiegelt demnach einen schlechteren Geschmackssinn wider.

Nasenpolypenscore (NPS)

Patientenrelevanz und Validität

Die CRSwNP zeichnet sich durch das Vorhandensein von Nasenpolypen aus. Dabei handelt es sich um ödematöse, entzündliche Läsionen, die der Mukosa der Nasennebenhöhlen entstammen und normalerweise bilateral auftreten [30]. Wenn die Nasenpolypen in die Nasenhaupthöhle vordringen, verursachen sie eine Behinderung der Nasenatmung und damit eines der Leitsymptome der CRSwNP [7]. Darüber hinaus tragen die Nasenpolypen zu weiteren Symptomen der CRSwNP bei. So ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit CRSwNP im Vergleich zu Patienten mit CRS *ohne* Nasenpolypen reduziert [31, 32]. Die Veränderung der Größe der Nasenpolypen ist daher patientenrelevant.

Operationalisierung

Die Größe der Nasenpolypen wurde mithilfe des endoskopischen Nasenpolypenscores erhoben. Für jede Nasenöffnung wird die Größe der Polypen mithilfe der folgenden Definition auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet.

Tabelle 4-10: Skala des Nasenpolypenscores (NPS)

Score	Größe der Polypen
0	Keine Polypen
1	Kleine Polypen im mittleren Nasengang, die nicht weiter als bis zur unteren Grenze der mittleren Nasenmuschel reichen
2	Polypen, die weiter als bis zur unteren Grenze der mittleren Nasenmuschel reichen
3	Große Polypen, die bis zur unteren Grenze der unteren Nasenmuschel reichen oder Polypen medial der mittleren Nasenmuschel
4	Große Polypen, die die untere Nasenhöhle komplett blockieren

Die Scores je Nasenöffnung werden zusammen zum bilateralen NPS addiert, der dementsprechend Werte von 0 bis 8 annehmen kann.

In den hier dargestellten Studien wurde die Nasenendoskopie jeweils zu Ende des Besuchs im Studienzentrum und vor Verabreichung der Studienmedikation durchgeführt. Vor Beginn der Untersuchung wurde dem Patienten ein lokales Anästhetikum sowie ein Dekongestivum verabreicht.

Die Bestimmung des NPS erfolgte zentral, anhand standardisierter Videoaufzeichnungen der Endoskopie. Dazu beurteilten mindestens zwei geschulte Ärzte jede Aufnahme unabhängig voneinander.

Falls die beiden Beurteilungen um einen Punkt oder weniger im NPS Gesamtscore auseinander lagen, wurde der Mittelwert der beiden Scores für die Auswertung des Endpunktes herangezogen. Falls sich die beiden Ergebnisse um mehr als einen Punkt im NPS Gesamtscore unterschieden, erfolgte gemäß eines präspezifizierten Adjudikationsprozesses eine dritte Beurteilung. In diesen Fällen wurde der Mittelwert aus dem Score des Adjudikators und dem Score, der diesem Wert am nächsten lag herangezogen. Wenn beide Scores gleich weit von der Bewertung des Adjudikators entfernt lagen, wurde der höhere der beiden zur Berechnung des Mittelwertes verwendet.

Darstellung im Dossier

- Veränderung im bilateralen NPS im Vergleich zu Baseline

Notfalltherapie

Patientenrelevanz und Validität

In den hier dargestellten Studien war die Vermeidung von Notfalltherapie in Form einer kurzzeitigen SCS-Therapie und/oder einer Nasennebenhöhlenoperation ein präspezifizierter Endpunkt.

Systemisch wirksame Kortikosteroide (SCS) stellen eine Therapieoption für Patienten mit CRSwNP dar [7]. Die SCS-Therapie ist dabei jedoch mit erheblichen Risiken verbunden, da eine Reihe von Nebenwirkungen bereits mit der kurzzeitigen Gabe von SCS assoziiert sind [33]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der SCS-Therapie gehören die Entwicklung eines Diabetes mellitus, Osteoporose, Bluthochdruck, Gewichtszunahme, Hautveränderungen, Stimmungsschwankungen, Schlafprobleme, Glaukome sowie das Cushing-Syndrom. Aktuelle Untersuchungen bei Patienten mit Asthma weisen darauf hin, dass jede Gabe von SCS unabhängig von Dauer und Dosis, zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen führt [34]. Bereits eine kurzzeitige Behandlung mit OCS erhöht das Risiko der Patienten an einer Sepsis zu erkranken, einen venösen Thromboembolismus oder eine Fraktur zu erleiden deutlich [33]. Daher gilt es, jede einzelne SCS-Gabe möglichst zu vermeiden.

Jeder chirurgische Eingriff ist für den Patienten mit einem Risiko für Komplikationen verbunden. Die potentiell schwerwiegendsten Komplikationen einer endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation (NNH-OP) umfassen das Austreten von Cerebrospinalflüssigkeit, Verletzungen der inneren Halsschlagader, Meningitis, Blutungen sowie Verletzungen des

Sehnervs oder des Auges [30, 35, 36]. Die Vermeidung einer NNH-OP ist daher direkt patientenrelevant.

Ein weiterer Nachteil der NNH-OP ist die hohe Rezidivrate. So wurde in einer Kohorte von 363 CRSwNP-Patienten nach endoskopischer NNH-OP 6 Monate nach der OP bei 35 % eine Rezidivpolyposis festgestellt, nach 12 Monaten lag die Rezidivrate bei 38 % und nach 18 Monaten bereits bei 40 % [37]. In einer weiteren Kohortenstudie mit 47 CRSwNP-Patienten trat bei 78,9 % der Patienten innerhalb von 12 Jahren nach dem Eingriff ein Rezidiv auf. In der kürzlich veröffentlichten Kohortenstudie zu Rhinosinusitis des GALEN (Global Allergy And Asthma European Network) mit insgesamt 445 eingeschlossenen CRSwNP-Patienten hatten ca. 59,2 % der Patienten mit einer NNH-OP in der Vergangenheit mindestens eine weitere NNH-OP [38].

Eine NNH-OP bzw. die Vermeidung eines solchen Eingriffs ist auch nach den allgemeinen Methoden des IQWiG [11] patientenrelevant, da Patienten durch den Eingriff erheblich in der Wahrnehmung ihrer Funktionen und Aktivitäten beeinträchtigt werden. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass eine NNH-OP nur dann erfolgt, wenn Krankheitssymptome auftreten, die aufgrund ihrer Schwere einen solchen Eingriff erfordern. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch am 01.07.2019 stimmt der G-BA überein, dass die Vermeidung von Operationen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt [5].

Operationalisierung

In den hier dargestellten Studien erfolgte die Verschreibung von SCS als Notfalltherapie zur Behandlung der CRSwNP oder aus einem anderen Grund durch den Prüfarzt und gemäß lokalen Therapieempfehlungen. Der Prüfarzt oder sein Stellvertreter dokumentierten das Datum, die tägliche Dosis, Dauer der Behandlung und Indikation im *electronic case report form* (e-CRF). Die Indikation wurde dabei durch Auswahl einer oder mehrerer der folgenden Kategorien dokumentiert:

- Nasenpolypen
- Asthma
- Andere Erkrankung der Atemwege (zu spezifizieren)
- Andere Erkrankung des Halses, der Nase oder der Ohren (zu spezifizieren)
- Anderer Grund (zu spezifizieren)

Für Patienten, die sich während der Studie einer NNH-OP zur Entfernung von Nasenpolypen unterzogen oder für die die Notwendigkeit eines solchen Eingriffs festgestellt wurde, wurden das Entscheidungsdatum, das geplante sowie das tatsächliche Datum der OP, die Art der OP und nach erfolgter OP das Ergebnis dokumentiert. Für die Auswertung wurden sowohl die geplanten als auch die während der Studie durchgeführten NNH-OPs berücksichtigt.

Darstellung im Dossier

- Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund und/oder NNH-OP und Anteil der Patienten mit Ereignis
- Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund und Anteil der Patienten mit Ereignis
- Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen und Anteil der Patienten mit Ereignis
- Zeit bis zur ersten NNH-OP und Anteil der Patienten mit Ereignis

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SNOT-22 (Items zur Lebensqualität)

Patientenrelevanz und Validität

Die CRSwNP geht mit einer erheblichen Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ) der Patienten, sowohl im Vergleich zu gesunden Personen als auch zu Patienten mit CRSsNP einher [31, 32, 38]. Zu den Symptomen, welche die Lebensqualität von Patienten mit CRS beeinträchtigen, zählen insbesondere Schlafstörungen und eine verminderte Produktivität [39, 40]. Wie unter der Endpunktkategorie Morbidität beschrieben, ist der SNOT-22 ein valider Fragebogen zur Erhebung rhinosinuitisspezifischer Symptome sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [17].

Operationalisierung

Der SNOT-22 wurde wie unter der Endpunktkategorie Morbidität beschrieben operationalisiert.

Darstellung im Dossier

Die Ergebnisse des Gesamtscores des SNOT-22 (Items 1 bis 22) sowie der einzelnen Items zu Symptomen (Items 1 bis 8 und 10 bis 12) werden unter der Kategorie Morbidität dargestellt. Unter der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wird im Dossier die Veränderung der einzelnen SNOT-22 Items zu Symptomen (Items 9 und 13 bis 22) zu Woche 24 bzw. Woche 52 im Vergleich zu Baseline dargestellt:

- Schwindelgefühl
- Probleme beim Einschlafen
- Nächtliches Aufwachen
- Kein erholsamer Schlaf
- Müdigkeit beim Aufwachen

- Erschöpfung
- Verminderte Produktivität
- Verminderte Konzentrationsfähigkeit
- Frustration/Unruhe/Reizbarkeit
- Traurigkeit
- Verlegenheit

Sicherheit

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt Sicherheit umfasst alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die bei einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten. Diese müssen nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung stehen und schließen auch anomale Laborbefunde ein. Die Erhebung dieses Endpunkts dient der Erfassung des gesamten Sicherheitsprofils. Somit beschreibt der Endpunkt Sicherheit wesentlich die Lebenswirklichkeit des Patienten und ist aus diesem Grund als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung

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

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

- Führt zum Tode
- Ist lebensbedrohlich
- Erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung
- Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit
- Führt zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler
- Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet

In den Studienprotokollen sind außerdem unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) definiert, die ebenfalls berücksichtigt werden.

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

Daten zur Sicherheit wurden entsprechend internationaler Standards erfasst und anhand der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.0 zusammengefasst.

Darstellung im Dossier

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
- Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied von $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach MedDRA SOC und PT

4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte der Studien SINUS-24 und SINUS-52 findet jeweils für die Intention-to-treat-Population (ITT-Population) statt. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen werden auf Grundlage der Safety-Population ausgewertet.

Für das Dossier wurden zwei Analysen durchgeführt. Die primäre Analyse laut Studienprotokoll, die Daten ab dem Erhalt von Notfalltherapie (SCS oder NNH-OP) als fehlend deklariert, wird für die Analyse des Anteils der Patienten mit Notfalltherapie herangezogen. Für alle anderen Endpunkte wird eine a priori als Zusatzanalyse geplante Analyse, die vorhandene Daten von Patienten nach Notfalltherapie mit SCS berücksichtigt, als primäre Analyse im Dossier dargestellt.

Primäre Analyse laut Studienprotokoll

In dieser Analyse werden Daten, die nach Behandlungsabbruch gesammelt wurden, mit in die Analyse einbezogen. Daten ab dem Zeitpunkt einer durchgeführten NNH-OP oder Erhalt von SCS werden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOCF) post-Baseline imputiert. Sind keine post-Baseline-Werte verfügbar, wird der Baseline-Wert imputiert. Fehlende Daten, die nicht aufgrund von Erhalt einer NNH-OP oder SCS entstanden, werden mittels Multipler Imputation (MI) ersetzt. Diese umfasst vier Schritte:

1. Es werden 40 Datensätze mit einem monotonen Muster fehlender Werte durch die Markov Chain Monte Carlo (MCMC) Methode erzeugt.

2. Die verbleibenden fehlenden Daten in jedem dieser 40 Datensätze werden dann mit der Regressionsmethode, die Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS vs. INCS), Asthma/NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein), Region (Asien; Lateinamerika; Osteuropa; westliche Länder) und dem korrespondierenden Baselinewert als Kovariablen zur Adjustierung nutzt, imputiert.
3. Jeder der 40 Datensätze wird mit den WOCF imputierten Daten der Patienten, die eine NNH-OP oder SCS erhielten, zusammengeführt und mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert.
4. Mittels Rubins Regel werden die Analyseergebnisse zu einem Punktschätzer und Standardfehler zusammengefasst. Die Umsetzung erfolgt in SAS mit der Prozedur MIANALYZE.

Die Imputation erfolgt je zum Ende der Behandlung (*End of Treatment*, EOT). Für Responder-Analysen werden die fehlenden Daten für Patienten, die eine Notfalltherapie erhielten, ab dem Zeitpunkt des Erhalts, als Non-Responder imputiert. Der Responder-Status von Patienten deren fehlende Werte mit MI ersetzt werden, werden aus der Off-Treatment Periode bestimmt. Zudem werden für kontinuierliche Endpunkte in der deskriptiven Statistik nur Werte von Patienten eingeschlossen, deren fehlende Werte mittels WOCF ersetzt werden.

Laut Beratungsgespräch vom 01.07.2019 sollen Patienten in beiden Studienarmen ggf. SCS als kurzzeitige Therapie von Komplikationen erhalten. Allen Patienten soll bei Bedarf außerdem eine NNH-OP angeboten werden [5]. Für das Dossier wurde daher die im Folgenden beschriebene Sensitivitätsanalyse durchgeführt, die vorhandene Daten von Patienten nach Erhalt von SCS als Notfalltherapie berücksichtigt.

Primäre Analyse im Dossier

Im Dossier wird die im Studienprotokoll a priori als „as observed“ geplante Analyse als primäre Analyse dargestellt. Die „as observed“ Population umfasst auch Daten von Patienten nach Erhalt von SCS. Daten von Patienten, die eine NNH-OP erhalten haben, werden nach NNH-OP (tatsächliches OP-Datum) als fehlend gesetzt und mittels WOCF post-Baseline ersetzt und anhand dieser Werte den Responder-Status für Responder-Analysen ermittelt. Ist nur der Baselinewert vorhanden, wird dieser imputiert und der entsprechende Patient in der Responder-Analyse als Non-Responder gewertet. Fehlende Daten für Patienten, die nicht auf Grund von Erhalt einer Notfalltherapie die Behandlung abbrechen, werden mittels MI ersetzt, wie oben beschrieben. Für Responder-Analysen werden diese Patienten als Non-Responder gewertet. Alle Imputationen werden zu EOT durchgeführt.

In beiden Analysen werden die Endpunkte mit der im Folgenden beschriebenen statistischen Methodik ausgewertet. Die Analysezeitpunkte sind für beide Studien Woche 24 und für SINUS-52 zusätzlich Woche 52. Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 werden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS analog zur primären Analyse laut Studienprotokoll gepoolt (Arm A + Arm B).

Analyse binärer Endpunkte

Für binäre Endpunkte werden jeweils die Gesamtzahl der Studienteilnehmer (N), sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten mit Ereignis (Responder) (n [%]) dargestellt. Der Behandlungseffekt wird mittels der Effektschätzer Odd Ratio (OR), Risk Ratio (RR) und Risikodifferenz (RD) angegeben. Alle Effektschätzer werden inklusive 95 % Konfidenzintervall (95 % KI) und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Sollten die Ereignisraten gleich eins oder geringer (≤ 1) sein, wird das Peto Odds Ratio nach einer Methode von Yusuf et al. 1985 [41] berechnet. Der zugehörige p-Wert wird mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet. Das OR wird mit dem Mantel-Haenszel-Schätzer berechnet. Der Mantel-Haenszel-Test untersucht dabei den Zusammenhang zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS vs. INCS) und ist stratifiziert nach den Baselinecharakteristika Asthma/NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien; Lateinamerika; Osteuropa; westliche Länder). RR und RD werden mithilfe der SAS Prozedur GLIMMIX berechnet, wobei Behandlungsgruppe sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien; Lateinamerika; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen in die Berechnung einfließen.

Analyse kontinuierlicher Endpunkte

Für kontinuierliche Endpunkte werden alle Auswertungen zu Baseline, zum jeweiligen Analysezeitpunkt und die Veränderung von Baseline zum Analysezeitpunkt angegeben. Es werden jeweils die Anzahl an Studienteilnehmern (N) angegeben sowie der Mittelwert inklusive Standardabweichung (SD). Für die Veränderung im Vergleich zu Baseline werden als Effektschätzer für den Behandlungseffekt zusätzlich der adjustierte *Least Square Mean* (LS Mean) inklusive Standardfehler (SE), die adjustierte Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference, MWD) von Dupilumab + INCS gegenüber INCS inklusive 95 % KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g, ebenfalls inklusive 95 % KI angegeben. Zur Analyse der Daten wird ein ANCOVA-Modell mit dem jeweiligen Baseline-Wert des Endpunktes, der Behandlungsgruppe, Asthma/NSAID-ERD Status, NNH-OP in der Vergangenheit und Region als Kovariablen modelliert.

Für kontinuierliche Endpunkte werden alle Auswertungen zu Baseline, zum jeweiligen Analysezeitpunkt und die Veränderung von Baseline zum Analysezeitpunkt angegeben. Es werden jeweils die Anzahl an Studienteilnehmern (N) angegeben, sowie der Mittelwert inklusive Standardabweichung (SD). Für die Veränderung im Vergleich zu Baseline werden als Effektschätzer für den Behandlungseffekt zusätzlich der adjustierte *Least Square Mean* (LS Mean) inklusive Standardfehler (SE), die adjustierte Mittelwertdifferenz (LS Mean Difference, MWD) von Dupilumab + INCS gegenüber INCS inklusive 95 % KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g, ebenfalls inklusive 95 % KI, angegeben. Zur Analyse der Daten wird ein ANCOVA-Modell mit dem jeweiligen Baseline-Wert des Endpunktes, der Behandlungsgruppe, Asthma/NSAID-ERD Status, sowie NNH-OP in der Vergangenheit und Region als Kovariablen modelliert.

Ereigniszeit-Analysen

Für die Ereigniszeit-Analysen werden die Anzahl der Studienteilnehmer (N), die Anzahl der zensierten Patienten sowie deren Anteil (%) und die Anzahl der Patienten mit Event sowie deren Anteil (%) angegeben. Zudem werden die mediane Zeit (in Tagen) bis zum ersten Ereignis mit 95 % KI, der Kaplan-Meier Schätzer für die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten mit einem oder mehr Ereignissen bis zu den Wochen 16 und 24 für SINUS-24 bzw. Wochen 16, 24, 40 und 52 für SINUS-52, ebenfalls mit 95 % KI und zusätzlichem p-Wert, der sich aus dem Log-Rank-Test ohne Berücksichtigung von Stratifizierung ergibt, angegeben. Als Effektschätzer für den Behandlungseffekt zwischen Dupilumab + INCS und INCS wird das Hazard Ratio (HR) mit 95 % KI und p-Wert dargestellt. Das Hazard Ratio wird aus einem Cox proportionalen Hazard Modell mit Behandlung, Asthma/NSAID-ERD Status, NNH-OP in der Vergangenheit und Region als Kovariablen berechnet, bei dem das Eintreten von SCS-Erhalt und/oder einer NNH-OP (tatsächliches oder geplantes Datum, das frühere beider Daten wurde genutzt) als Responsevariable festgesetzt war. Für alle Auswertungen werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Für alle Analysen wurde SAS Version 9.4 oder höher verwendet.

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 Effekten⁵ 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

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, das die Ergebnisse mehrerer Einzelstudien, die die gleiche Fragestellung bearbeiten, quantitativ zusammenfasst. Dies erhöht die Aussagekraft der Ergebnisse.

Eignung der Studien für die Meta-Analyse

Die für die Nutzenbewertung von Dupilumab relevanten Studien SINUS-24 und SINUS-52 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns geeignet, um die Ergebnisse in einer Meta-Analyse zusammenzufassen. Bei den Studien handelt es sich um Zwillingsstudien: Ein- und Ausschlusskriterien, Intervention in den relevanten Studienarmen (Dupilumab 300 mg Q2W + INCS), Vergleichsintervention (INCS), erlaubte Begleit- und Notfalltherapie sowie die Operationalisierung der Endpunkte waren für beide Studien identisch definiert. Das Studiendesign und die Studienpopulation der Studien SINUS-24 und SINUS-52 werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben.

Die Studien umfassten folgende Behandlungsgruppen und Behandlungsphasen:

SINUS-24

- A: Dupilumab 300 mg Q2W + INCS bis Woche 24
- B: INCS + Placebo bis Woche 24

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

SINUS-52

- A: Dupilumab 300 mg Q2W+ INCS bis Woche 52
- B: Dupilumab 300 mg Q2W + INCS bis Woche 24 gefolgt von Dupilumab 300 mg Q4W + INCS bis Woche 52
- C: INCS + Placebo bis Woche 52

Für die Analyse zum Zeitpunkt 24 Wochen wurden die Arme A und B der Studie SINUS-52 zusammengefasst.

Die Studie SINUS-52 weist mit 52 Wochen eine längere Behandlungsphase auf als SINUS-24 mit 24 Wochen. Allerdings wurde in beiden Studien eine a priori geplante Analyse der ko-primären und sekundären Endpunkte zu Woche 24 durchgeführt, sodass für beide Studien Daten zu diesem Analysezeitpunkt vorliegen.

Für die Nutzenbewertung und damit für die Meta-Analyse relevant sind neben den Kontrollarmen (INCS + Placebo) die Interventionsarme, in denen Patienten mit der zugelassenen Dosierung von 300 mg Dupilumab Q2W + INCS behandelt wurden. Daher sind Arm A aus SINUS-24 (Analysezeitpunkt 24 Wochen) und Arm A aus SINUS-52 (Analysezeitpunkte Woche 24 und Woche 52) relevant. Für Arm B der Studie SINUS-52 wird der Analysezeitpunkt Woche 24 berücksichtigt, die Daten zu Woche 52 werden aufgrund der Dupilumab Q4W-Dosierung aus der Meta-Analyse ausgeschlossen.

Methodik der Meta-Analysen

Da es sich bei den beiden Studien um Zwillingsstudien handelt und daher eine geringe Heterogenität zu erwarten ist, beruht die Meta-Analyse auf einem Modell mit festen Effekten. Zudem liegen für beide Studien patientenindividuelle Daten (IPD) vor, weshalb eine einstufige IPD-Meta-Analyse berechnet wird. Dazu werden die Daten beider Studien zu einem Datensatz zusammengefasst und gemeinsam analysiert.

Es werden zu beiden Analysezeitpunkten verfügbare Daten zu 300 mg Dupilumab Q2W + INCS vs. INCS zusammengefasst. Um alle verfügbaren Daten zur Dosierung Dupilumab 300 mg Q2W metaanalytisch abzubilden werden zwei Meta-Analysen durchgeführt:

Meta-Analyse zu Woche 24

Zum Analysezeitpunkt Woche 24 werden die Daten für Dupilumab 300 mg Q2W + INCS (Arm A) aus SINUS-24 mit allen verfügbaren Daten zu Dupilumab 300 mg Q2W + INCS (Arm A und B) zu Woche 24 aus SINUS-52 zusammengefasst. So sind alle vorliegenden Daten zu Woche 24 von Patienten, die Dupilumab in der zugelassenen Dosierung 300 mg Q2W + INCS erhalten haben, in dieser Analyse mit einbezogen.

Die Daten der INCS-Arme zu Woche 24 aus SINUS-24 und SINUS-52 werden ebenfalls zusammengefasst.

Meta-Analyse zu End of Treatment (EOT)

Zusätzlich wird eine Meta-Analyse zum Ende der Behandlung (EOT), in SINUS-24 also zu Woche 24, und in SINUS-52 zu Woche 52 durchgeführt. Für diese Meta-Analyse werden alle Daten zu EOT für Dupilumab 300 mg Q2W + INCS zusammengefasst. Aus SINUS-24 werden die Daten für 300 mg Dupilumab Q2W + INCS (Arm A) zu Woche 24 und aus SINUS-52 die Daten zu 300 mg Dupilumab Q2W + INCS (Arm A) zu Woche 52 herangezogen.

Die Daten zu EOT aus Arm B der Studie SINUS-52 sind nicht relevant, da die Patienten mit der nicht zugelassenen Dupilumab-Dosierung 300 mg Q4W behandelt wurden. Zu Woche 24 liegen aus Arm B zwar Daten für Dupilumab 300 mg Q2W vor, diese werden jedoch ebenfalls nicht berücksichtigt, da ein Vergleich nur gegenüber dem gemeinsamen INCS-Arm möglich wäre, der für den Vergleich Dupilumab vs. INCS zu Woche 52 herangezogen wird. Die Berücksichtigung mehrerer Vergleiche, gegenüber einem oder mehrerer gemeinsamer Behandlungsarme in einer Meta-Analyse soll laut Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Chapter 16.5.4 How to include multiple groups from one study) [42] jedoch vermieden werden, da die nicht adressierte Korrelation zwischen beiden Vergleichen zu einem Analysefehler führt. Einer Empfehlung des Cochrane Handbook folgend wird daher nur einer der möglichen Vergleiche (Woche 52) eingeschlossen.

Bei der Meta-Analyse zu EOT werden die Daten des INCS-Arms zu Woche 24 der Studie SINUS-24 mit den Daten des INCS-Arms zu Woche 52 der Studie SINUS-52 zusammengefasst.

Für beide Analysen wird dieselbe Methodik angewandt. In den Meta-Analysen werden jeweils dieselben Effektschätzer für die zugehörigen Endpunkte berechnet wie in den Einzelstudien. Es werden dieselben Kovariablen und Methoden genutzt wie in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Als zusätzliche Variable wird ein Indikator für die Studie in das Modell aufgenommen.

Bewertung der Heterogenität

Da es sich bei SINUS-24 und SINUS-52 um Zwillingsstudien handelt, ist eine geringe Heterogenität zu erwarten. Da es sich um eine Meta-Analyse auf Basis patientenindividueller Daten handelt, wird der Interaktions-p-Wert zwischen Behandlung und Studie als Heterogenitätsmaß angegeben. Auf die Angabe der Q-Statistik bzw. I^2 wird aus diesem Grund verzichtet. Sofern der Interaktions-p-Wert größer als oder gleich dem Signifikanzniveau 0,05 ist ($p \geq 0,05$), werden die Studien metaanalytisch zusammengefasst. Im Falle eines signifikanten Interaktions-p-Wertes ($p < 0,05$) wird von der Berechnung eines gemeinsamen Effektschätzers abgesehen.

Darstellung im Dossier

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 werden in Abschnitt 4.3 des vorliegenden Modul 4 dargestellt. Sofern die Studienergebnisse homogen sind (Interaktions-p-Wert $\geq 0,05$), wird der gemeinsame Effektschätzer in Abschnitt 4.4 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Bei heterogenen Ergebnissen wird der Zusatznutzen anhand der Ergebnisse der Einzelstudien bewertet. Die Meta-Analyse zu EOT wird ergänzend in Anhang 4-J von Modul 4 dargestellt.

Mehrere Studien sollen laut Dossievorlage metaanalytisch zusammengefasst werden, wenn die Studien medizinisch und methodisch ausreichend vergleichbar sind. Diese Voraussetzung ist bei einer Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 vollständig erfüllt. Die gepoolte Analyse der beiden SINUS-Studien zu Woche 24 ist im SAP für die Auswertung des Endpunkts Notfalltherapie spezifiziert und wurde im Rahmen der Marktzulassung von Dupilumab herangezogen.

In der IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 werden Patienten aus allen Studienarmen berücksichtigt. Zum Zeitpunkt EOT können die Patienten aus Arm B (Dupilumab Q2W/Q4W) der Studie SINUS-52 aus den oben beschriebenen Gründen dagegen nicht berücksichtigt werden. So umfasst die Meta-Analyse zu Woche 24 insgesamt 724 Patienten (438 Patienten in der Dupilumab- und 286 Patienten in der Kontrollgruppe), während die Meta-Analyse zu EOT insgesamt lediglich 579 Patienten (286 Patienten in der Dupilumab- und 293 Patienten in der Kontrollgruppe) umfasst.

Bei der Betrachtung unterschiedlich langer Beobachtungszeiträume von 24 bzw. 52 Wochen ist die medizinische und methodische Vergleichbarkeit eingeschränkt. Dupilumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt [4]. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und Woche 52 zeigen, dass in der Mehrheit der Endpunkte eine weitere Verbesserung der Symptomatik stattfindet. Zum Zeitpunkt 24 Wochen ist daher eine geringere Heterogenität zu erwarten, als zu EOT.

Zusammenfassend stellt die IPD-Meta-Analyse aus SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 die beste verfügbare Evidenz für Dupilumab dar und wird daher zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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.

Wie in Abschnitt 4.2.5.2.4 erläutert, stellt die in den Studienprotokollen für SINUS-24 und SINUS-52 als „as observed“ a priori geplante zusätzliche Analyse die Hauptanalyse für die Nutzenbewertung von Dupilumab dar.

Alle weiteren als a priori geplante Sensitivitätsanalysen für die beiden ko-primären Endpunkte NC und NPS ergaben eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der im Dossier dargestellten Hauptanalyse und bestätigen so die Robustheit der Ergebnisse. Da die Analysen darüber hinaus keine weiteren Informationen liefern, wird von der Darstellung im Dossier abgesehen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

4.2.5.5.1 Übersicht über die Subgruppen

Im Studienprotokoll bzw. dem statistischen Analyseplan der Studien SINUS-24 und SINUS-52 sind Subgruppenanalysen jeweils lediglich für die beiden ko-primären Endpunkte Veränderung der nasalen Kongestion/Obstruktion (NC) und Veränderung des Nasenpolypenscore (NPS) a priori definiert. Alle weiteren im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppen wurden posthoc festgelegt.

Den Vorgaben der Dossiervorlage folgend, werden Subgruppen nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Ländereffekten betrachtet:

- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)
- Region II
 - SINUS-24: (Nordamerika [USA]; EU [Tschechische Republik, Ungarn, Polen, Rumänien, Bulgarien, Frankreich, Deutschland, Italien, Großbritannien, Niederlande]; Rest der Welt [Russland, Ukraine])
 - SINUS-52: (Nordamerika [Kanada, USA]; EU [Belgien, Spanien, Portugal, Schweden]; Rest der Welt [Israel, Argentinien, Australien, Chile, Japan, Mexiko, Russland, Türkei])
- Krankheitsschwere I: Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7 ; > 7)
- Krankheitsschwere II: Baseline NC (≤ 2 ; > 2)
- Krankheitsschwere III: Baseline NC (< 3; =3)

- Krankheitsschwere IV: SCS-Therapie innerhalb der letzten zwei Jahre vor Visite 1 (Screening) (ja; nein)
- Krankheitsschwere V: NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) (Stratifizierungsfaktor)

Zusätzlich werden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen nach dem weiteren Stratifizierungsfaktor

- Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein)

dargestellt.

Für die ko-primären Endpunkte Veränderung der NC und Veränderung des NPS werden außerdem alle weiteren a priori definierten Subgruppen dargestellt:

- Gewicht I (< 70; ≥ 70 bis < 90; ≥ 90 kg)
- Gewicht II (< 60; ≥ 60 kg)
- BMI (< 25; ≥ 25 bis < 30; ≥ 30 kg/m²)
- Rasse (weiß; schwarz; asiatisch; andere)
- Ethnie (hispanisch; nicht-hispanisch)
- Region I
 - SINUS-24: (Osteuropa [Russland, Ukraine, Tschechische Republik, Ungarn, Polen, Rumänien, Bulgarien]; westliche Länder [Frankreich Deutschland, Italien, Großbritannien, Niederlande, USA])
 - SINUS-52: (Asien [Japan]; Lateinamerika [Argentinien, Chile, Mexiko]; Osteuropa [Russland, Türkei]; westliche Länder [Australien, Belgien, Spanien, Israel, Portugal, Schweden, Kanada, USA])
- Komorbides Asthma (ja; nein)
- Analgetika-Intoleranz-Syndrom (Nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease, NSAID-ERD) (ja; nein)
- Allergische Rhinitis (ja; nein)

4.2.5.5.2 Methodik der Subgruppenanalysen

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

In Übereinstimmung mit den Allgemeinen Methoden des IQWiG [11] werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Endpunkten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind.

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

Interaktions-p-Werte wurden für kontinuierliche Endpunkte mittels ANCOVA, für binäre Endpunkte mithilfe von verallgemeinerten linearen gemischten Modellen und für Ereigniszeit-Analysen mittels Cox proportionalem Hazard Modell berechnet - jeweils mit korrespondierendem Baselinewert, Behandlungsgruppe, Asthma/NSAID-ERD, NNH-OP in der Vergangenheit und Region sowie Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.

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 Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁸. 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“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

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 ist¹².

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 untersuchen¹³.

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

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

Da für die Nutzenbewertung von Dupilumab zwei direkt vergleichende RCTs vorliegen, werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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 4-11: 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
ACT12340	ja	ja	abgeschlossen	16 Wochen	- Dupilumab einmal 600 mg als Anfangsdosis; gefolgt von 300 mg QW + INCS ^a - INCS ^a
SINUS-24 (EFC14146)	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen	- Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a - INCS ^a
SINUS-52 (EFC14280)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	- Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a - Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a bis Woche 24; gefolgt von 300 mg Q4W + INCS ^a - INCS ^a

a: Mometasonfuroat; INCS: Intranasale Kortikosteroide; QW: Einmal wöchentlich; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Die letzte Recherche der Studien des pharmazeutischen Unternehmers hat am 01.10.2019 stattgefunden und ist Basis für den abgebildeten Studienstatus.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ACT12340	Ausschlussgrund A 2 (Intervention): Dupilumab wurde in der Dosierung 300 mg einmal wöchentlich (QW) verabreicht.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

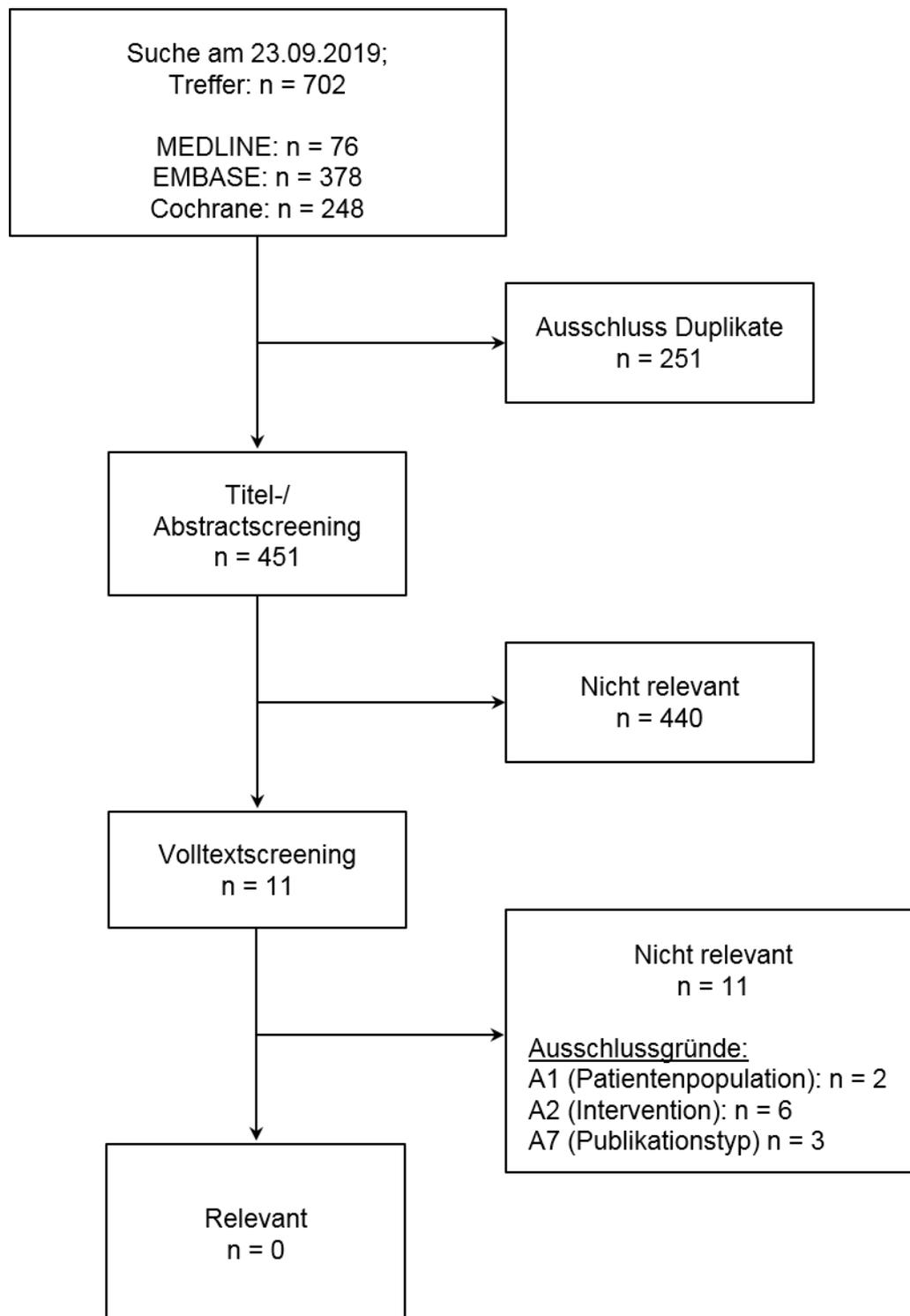


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche für RCT mit Dupilumab am 23. September 2019 hat insgesamt 702 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Hiervon wurden 251 Treffer als Dubletten identifiziert. 440 Publikationen wurden mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen.

Die verbleibenden 11 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Zwei der als Volltext gesichteten Publikationen erfüllen nicht die Kriterien an die Patientenpopulation. Bei sechs Publikationen entspricht die Intervention hinsichtlich der Dupilumab-Dosierung nicht den Einschlusskriterien. Drei weitere Publikationen wurden aufgrund des Publikationstyps ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C).

Eine relevante Publikation der Studien SINUS-24 und SINUS-52 [43] wurde am 19. September 2019 veröffentlicht und noch nicht in der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert.

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 4-11) 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 4-13: 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)
SINUS-24 (EFC14146)	clinicaltrials.gov [44] EU-CTR [45] WHO ICTRP [46] PharmNet.Bund [47]	ja	nein	abgeschlossen
SINUS-52 (EFC14280)	clinicaltrials.gov [48] EU-CTR [49] WHO ICTRP [50]	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die letzte Suche nach RCT mit Dupilumab in Studienregistern hat am 23. September 2019 stattgefunden und ist Basis für den abgebildeten Studienstatus.

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 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
SINUS-24 (EFC14146)	ja	ja	nein	ja [51]	ja [44-47]	ja [43]
SINUS-52 (EFC14280) ^d	ja	ja	nein	ja [52, 53]	ja [48-50]	ja [43]
<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> <p>d: Für die Studie SINUS-52 liegen der Studienbericht vom 29.01.2019 sowie ein Addendum zum Studienbericht vom 13.05.2019 vor. Der Studienbericht basiert auf dem präspezifizierten Datenschnitt am 29.08.2018. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten die Behandlung beendet. Von den 448 randomisierten Patienten befanden sich 260 Patienten noch in der Follow-up-Phase. Für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurden alle vorhandenen Daten berücksichtigt. Das Addendum zum Studienbericht enthält die Ergebnisse zu Studienende. Hauptziel des Addendums ist die Berichterstattung unerwünschter Ereignisse, die nach dem ersten Datenschnitt vom 29.08.2018 auftraten. Außerdem enthält das Addendum zusätzliche Biomarker-Analysen, die zum ersten Datenschnitt noch nicht vorlagen.</p> <p>RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-15: 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
SINUS-24	RCT, doppelblind	Erwachsene Patienten mit bilateralen Nasenpolypen und präspezifizierten Rhinosinusitis-symptomen trotz Therapie mit SCS innerhalb der letzten 2 Jahre und/oder NNH-OP in der Vergangenheit und/oder einer Kontraindikation/Intoleranz gegenüber SCS	<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumab 300 mg Q2W+ INCS^a (N=143) - INCS^a (N=133) 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Run-in:</u> 4 Wochen ± 3 Tage - <u>Behandlung:</u> 24 Wochen ± 3 Tage - <u>Follow-up:</u> 24 Wochen ± 3 Tage 	<p>67 Zentren in 13 Ländern (Bulgarien, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Rumänien, Ukraine, Russland, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten)</p> <p><u>Studienzeitraum:</u> 05.12.2016 bis 05.07.2018</p>	<p><u>Ko-primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung in Nasaler Kongestion/Obstruktion (NC) zu Woche 24 - Veränderung des Nasenpolypenscores (NPS) zu Woche 24 <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sowie weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Total Symptom Score (TSS) bestehend aus NC, Verschlechterung/Verlust des Geruchssinns, Rhinorrhoe (anterior/posterior) - SNOT-22 - UPSIT - VAS Rhinosinusitis - EQ-5D VAS - Verlust des Geschmackssinns - Notfalltherapie (SCS und/oder NNH-OP) - Sicherheit

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
SINUS-52	RCT, doppelblind	Erwachsene Patienten mit bilateralen Nasenpolypen und präspezifizierten Rhinosinusitis-symptomen trotz Therapie mit SCS innerhalb der letzten 2 Jahre und/oder NNH-OP in der Vergangenheit und/oder einer Kontraindikation/Intoleranz gegenüber SCS	<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumab 300 mg Q2W + INCS^a (N=150) - Dupilumab 300 mg Q2W + INCS^a bis Woche 24 dann Dupilumab 300 mg Q4W + INCS^a bis Woche 52 (N=145) - INCS^a (N = 153) 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Run-in:</u> 4 Wochen ± 3 Tage - <u>Behandlung:</u> 52 Wochen ± 3 Tage - <u>Follow-up:</u> 12 Wochen ± 3 Tage 	<p><u>117 Zentren in 14 Ländern</u> (Argentinien, Australien, Belgien, Kanada, Chile, Israel, Mexiko, Portugal, Russland, Spanien, Schweden, Türkei, Japan, USA)</p> <p><u>Studienzeitraum:</u> 28.11.2016 bis 29.08.2018</p>	<p><u>Ko-primäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der nasalen Kongestion/Obstruktion (NC) zu Woche 24 - Veränderung des Nasenpolypenscore (NPS) zu Woche 24 <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sowie weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der NC zu Woche 52 - Veränderung des NPS zu Woche 52 - Total Symptom Score (TSS) bestehend aus NC, Verschlechterung/Verlust des Geruchssinns, Rhinorrhoe (anterior/posterior) - SNOT-22 - UPSIT - VAS Rhinosinusitis - EQ-5D VAS - Verlust des Geschmacksinns - Notfalltherapie (SCS und/oder NNH-OP) - Sicherheit

 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
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>a: Mometasonfuroat (zweimal täglich 2 Sprühstöße à 50 µg in jedes Nasenloch; Gesamtdosis 400 µg MFNS täglich; falls Patienten die Dosis von 400 µg MFNS/Tag nicht vertragen haben, oder im jeweiligen Land maximal 200 µg/Tag zugelassen waren*, konnten Patienten eine Dosis von 200 µg MFNS/Tag beibehalten bzw. von 400 µg auf 200µg/Tag reduzieren. *Zulassung von maximal 200 µg/Tag MFNS nur für Japan zutreffend; Zentren in Japan waren nur an SINUS-52 beteiligt.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; VAS: Visuelle Analogskala; EQ-5D: European Quality of Life Five Dimensions; SCS: Systemische Kortikosteroide; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

Studie	Dupilumab Q2W + INCS ^a	Dupilumab Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
SINUS-24	<u>Dupilumab</u> : 300 mg (2 ml) subkutan (s.c.) Q2W + <u>INCS^a</u> : Zweimal täglich 2 Sprühstöße à 50 µg in jedes Nasenloch; Gesamtdosis 400 µg täglich ^b	Nicht zutreffend.	<u>INCS^a</u> : Zweimal täglich 2 Sprühstöße à 50 µg in jedes Nasenloch; Gesamtdosis 400 µg täglich ² + <u>Dupilumab-Placebo</u> : 2 ml (s.c.) Q2W	<u>Run-in-Phase (4 Wochen ± 3 Tage)</u> : <u>INCS^a</u> : Zweimal täglich 2 Sprühstöße à 50 µg in jedes Nasenloch; Gesamtdosis 400 µg täglich ² <u>Notfalltherapie</u> : - Nasenspülung mit Salzlösung und/oder systemische Antibiotika (für bis zu zwei Wochen im Falle einer akuten Infektion) - Kurzzeitige Therapie mit SCS (Prednison oder Prednisolon) für bis zu zwei Wochen - NNH-OP zur Behandlung der Nasenpolypen
SINUS-52	<u>Dupilumab</u> : 300 mg (2 ml) subkutan (s.c.) Q2W + <u>INCS^a</u> : Zweimal täglich 2 Sprühstöße à 50 µg in jedes Nasenloch; Gesamtdosis 400 µg täglich ^b	<i>Bis Woche 24:</i> <u>Dupilumab</u> : 300 mg (2 ml) s.c. Q2W + <u>INCS^a</u> : Zweimal täglich 2 Sprühstöße à 50 µg in jedes Nasenloch; Gesamtdosis 400 µg täglich ^b <i>Bis Woche 52:</i>	<u>INCS^a</u> : Zweimal täglich 2 Sprühstöße à 50 µg in jedes Nasenloch; Gesamtdosis 400 µg täglich ² + <u>Dupilumab-Placebo</u> : 2 ml (s.c.) Q2W	<u>Run-in-Phase (4 Wochen ± 3 Tage)</u> : <u>INCS^a</u> : Zweimal täglich 2 Sprühstöße à 50 µg in jedes Nasenloch; Gesamtdosis 400 µg täglich ^b <u>Notfalltherapie</u> : - Nasenspülung mit Salzlösung und/oder systemische Antibiotika (für bis zu zwei

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

Studie	Dupilumab Q2W + INCS ^a	Dupilumab Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
		<p><u>Dupilumab</u>: 300 mg (2 ml) s.c. Q4W im Wechsel mit Dupilumab Placebo (2 mL) s.c.</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p><u>INCS^a</u>: Zweimal täglich 2 Sprühstöße à 50 µg in jedes Nasenloch; Gesamtdosis 400 µg täglich^b</p>		<p>Wochen im Falle einer akuten Infektion)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kurzzeitige Therapie mit SCS (Prednison oder Prednisolon) für bis zu zwei Wochen - NNH-OP zur Behandlung der Nasendpolypen
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Falls Patienten die Dosis von 400 µg MFNS/Tag nicht vertragen haben, oder im jeweiligen Land maximal 200 µg/Tag zugelassen* waren, konnten Patienten eine Dosis von 200 µg MFNS/Tag beibehalten (einmal täglich 2 Sprühstöße à 50 µg in jedes Nasenloch) bzw. von 400 µg auf 200 µg/Tag reduzieren.</p> <p>*Zulassung von maximal 200 µg/Tag MFNS nur für Japan zutreffend; Zentren in Japan waren nur an SINUS-52 beteiligt.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; NP: Nasendpolypen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Demographische und allgemeine Charakteristika

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
Demographische und allgemeine Charakteristika							
<u>Alter in Jahren n (%)</u>							
18 bis 64	121 (84,6)	112 (84,2)	233 (84,4)	125 (83,3)	113 (77,9)	129 (84,3)	367 (81,9)
65 bis 74	18 (12,6)	15 (11,3)	33 (12,0)	23 (15,3)	27 (18,6)	22 (14,4)	72 (16,1)
75 bis 84	4 (2,8)	5 (3,8)	9 (3,3)	2 (1,3)	5 (3,4)	2 (1,3)	9 (2,0)
≥ 85	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
MW (SD)	50,17 (13,59)	50,83 (13,21)	50,49 (13,39)	51,91 (11,88)	52,28 (12,87)	51,67 (12,66)	51,95 (12,45)
Median	52,00	50,00	51,00	51,00	53,00	53,00	52,00
<u>Geschlecht n (%)</u>							
Männlich	88 (61,5)	70 (52,6)	158 (57,2)	97 (64,7)	87 (60,0)	95 (62,1)	279 (62,3)
Weiblich	55 (38,5)	63 (47,4)	118 (42,8)	53 (35,3)	58 (40,0)	58 (37,9)	169 (37,7)
<u>Region^b n (%)</u>							
Westliche Länder	56 (39,2)	47 (35,3)	103 (37,3)	71 (47,3)	71 (49,0)	77 (50,3)	219 (48,9)
Osteuropa	87 (60,8)	86 (64,7)	173 (62,7)	14 (9,3)	13 (9,0)	16 (10,5)	43 (9,6)
Lateinamerika	-	-	-	49 (32,7)	44 (30,3)	44 (28,8)	137 (30,6)
Asien	-	-	-	16 (10,7)	17 (11,7)	16 (10,5)	49 (10,9)

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

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300mg Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
<u>Gebiet^c n (%)</u>							
Nordamerika	18 (12,6)	16 (12,0)	34 (12,3)	30 (20,0)	30 (20,7)	29 (19,0)	89 (19,9)
Europäische Union	92 (64,3)	85 (63,9)	177 (64,1)	28 (18,7)	29 (20,0)	30 (19,6)	87 (19,4)
Rest der Welt	33 (23,1)	32 (24,1)	65 (23,6)	92 (61,3)	86 (59,3)	94 (61,4)	272 (60,7)
<u>Rasse n (%)</u>							
Weiß	138 (96,5)	126 (94,7)	264 (95,7)	124 (82,7)	120 (82,8)	128 (83,7)	372 (83,0)
Schwarz	2 (1,4)	7 (5,3)	9 (3,3)	2 (1,3)	2 (1,4)	3 (2,0)	7 (1,6)
Asiatisch/Orientalisch	1 (0,7)	0	1 (0,4)	17 (11,3)	19 (13,1)	18 (11,8)	54 (12,1)
Indigene Völker Amerikas/Alaskas	1 (0,7)	0	1 (0,4)	7 (4,7)	2 (1,4)	3 (2,0)	12 (2,7)
Hawaiianer oder pazifische Insulaner	0	0	0	0	1 (0,7)	0	1 (0,2)
Mehrere	0	0	0	0	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (0,4)
Unbekannt	1 (0,7)	0	1 (0,4)	0	0	0	0
<u>Ethnie n (%)</u>	N=143	N=131	N=274	N=150	N=144	N=153	N=447
Hispanisch/Latino	5 (3,5)	1 (0,8)	6 (2,2)	50 (33,3)	42 (29,2)	40 (26,1)	132 (29,5)
Nicht Hispanisch/Latino	138 (96,5)	130 (99,2)	268 (97,8)	100 (66,7)	102 (70,8)	113 (73,9)	315 (70,5)

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

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300mg Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
<u>Gewicht (kg) n (%)</u>							
< 70 kg	35 (24,5)	35 (26,3)	70 (25,4)	43 (28,7)	45 (31,0)	47 (30,7)	135 (30,1)
70 bis < 90	59 (41,3)	55 (41,4)	114 (41,3)	70 (46,7)	58 (40,0)	61 (39,9)	189 (42,2)
≥ 90	49 (34,3)	43 (32,3)	92 (33,3)	37 (24,7)	42 (29,0)	45 (29,4)	124 (27,7)
MW (SD)	81,56 (17,89)	82,44 (19,35)	81,98 (18,58)	79,89 (18,24)	79,47 (17,59)	80,26 (17,84)	79,88 (17,86)
Median	79,40	80,00	80,00	79,00	78,00	79,00	79,00
<u>BMI (kg/m²) n (%)</u>							
< 25	50 (35,0)	47 (35,3)	97 (35,1)	44 (29,3)	49 (33,8)	48 (31,4)	141 (31,5)
25 bis < 30	48 (33,6)	46 (34,6)	94 (34,1)	61 (40,7)	53 (36,6)	54 (35,3)	168 (37,5)
≥ 30	45 (31,5)	40 (30,1)	85 (30,8)	45 (30,0)	43 (29,7)	51 (33,3)	139 (31,0)
MW (SD)	27,49 (5,11)	28,36 (5,76)	27,91 (5,44)	27,96 (5,53)	27,96 (5,51)	27,91 (5,50)	27,94 (5,50)
Median	26,84	26,87	26,87	27,06	27,44	27,48	27,38
<u>Raucherstatus n (%)</u>							
Ehemalig	38 (26,6)	33 (24,8)	71 (25,7)	40 (26,7)	43 (29,7)	49 (32,0)	132 (29,5)
Aktuell	14 (9,8)	14 (10,5)	28 (10,1)	14 (9,3)	11 (7,6)	17 (11,1)	42 (9,4)
Nie	91 (63,6)	86 (64,7)	177 (64,1)	96 (64,0)	91 (62,8)	87 (56,9)	274 (61,2)
<u>Alkoholkonsum in den letzten 12 Monaten n (%)</u>							
Nie	42 (29,4)	45 (33,8)	87 (31,5)	56 (37,3)	46 (31,7)	51 (33,3)	153 (34,2)
Gelegentlich	70 (49,0)	56 (42,1)	126 (45,7)	43 (28,7)	53 (36,6)	44 (28,8)	140 (31,3)
Monatlich	15 (10,5)	10 (7,5)	25 (9,1)	13 (8,7)	5 (3,4)	14 (9,2)	32 (7,1)

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

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300mg Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
Wöchentlich	12 (8,4)	19 (14,3)	31 (11,2)	22 (14,7)	31 (21,4)	30 (19,6)	83 (18,5)
Täglich	4 (2,8)	3 (2,3)	7 (2,5)	16 (10,7)	10 (6,9)	14 (9,2)	40 (8,9)
<u>Anzahl alkoholischer Getränke^d n (%)</u>	N=101	N=88	N=189	N=94	N=99	N=102	N=295
1 oder 2	93 (92,1)	79 (89,8)	172 (91,0)	75 (79,8)	85 (85,9)	83 (81,4)	243 (82,4)
> 2	8 (7,9)	9 (10,2)	17 (9,0)	19 (20,2)	14 (14,1)	19 (18,6)	52 (17,6)
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: SINUS-24: <u>Osteuropa</u>: Russland, Ukraine, Tschechische Republik, Ungarn, Polen, Rumänien, Bulgarien; <u>Westliche Länder</u>: Frankreich, Deutschland, Italien, Großbritannien, Niederlande, USA; SINUS-52: <u>Asien</u>: Japan; <u>Lateinamerika</u>: Argentinien, Chile, Mexiko; <u>Osteuropa</u>: Russland, Türkei, <u>Westliche Länder</u>: Australien, Belgien, Spanien, Israel, Portugal, Schweden, Kanada, USA</p> <p>c: SINUS-24: <u>Nordamerika</u>: USA, <u>Europäische Union</u>: Tschechische Republik, Ungarn, Polen, Rumänien, Bulgarien, Frankreich, Deutschland, Italien, Großbritannien, Niederlande; <u>Rest der Welt</u>: Russland, Ukraine; SINUS-52: <u>Nordamerika</u>: Kanada, USA; <u>Europäische Union</u>: Belgien, Spanien, Portugal, Schweden; <u>Rest der Welt</u>: Israel, Argentinien, Australien, Chile, Japan, Mexiko, Russland, Türkei</p> <p>d: An einem normalen Konsumtag</p> <p>N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; BMI: Body Mass Index; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>							

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

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Medizinische Vorgeschichte der CRSwNP

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
Medizinische Vorgeschichte der Rhinosinusitis und Nasenpolypen							
<u>Zeit seit der ersten Diagnose von NP in Jahren</u>	N=143	N=133	N=276	N=148	N=144	N=151	N=443
MW (SD) Median	11,42 (9,69) 9,68	10,77 (8,57) 9,49	11,11 (9,16) 9,53	11,28 (10,38) 9,05	10,67 (9,12) 7,71	10,88 (9,40) 7,52	10,94 (9,63) 8,21
<u>Alter bei erstmaligem Auftreten von NP in Jahren</u>	N=143	N=133	N=276	N=148	N=144	N=151	N=443
MW (SD) Median	38,83 (13,90) 38,00	40,17 (13,07) 39,00	39,48 (13,50) 39,00	40,59 (13,39) 41,50	41,65 (13,87) 41,00	40,97 (14,54) 42,00	41,06 (13,92) 41,00
<u>Vorherige NNH-OP laut IVRS n (%)</u>	102 (71,3)	100 (75,2)	202 (73,2)	89 (59,3)	86 (59,3)	91 (59,5)	266 (59,4)
<u>NNH-OP^b und/oder SCS-Therapie inner- halb der vergangenen 2 Jahre n (%)</u>	141 (98,6)	130 (97,7)	271 (98,2)	146 (97,3)	140 (96,6)	148 (96,7)	434 (96,9)
<u>NNH-OP^b aufgrund von NP in der Ver- gangenheit n (%)</u>	99 (69,2)	99 (74,4)	198 (71,7)	88 (58,7)	85 (58,6)	88 (57,5)	261 (58,3)

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

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
<u>Anzahl NNH-OPs aufgrund von NP^{b,c} in der Vergangenheit n (%)</u>							
1	45 (45,5)	45 (45,5)	90 (45,5)	49 (55,7)	59 (69,4)	56 (63,6)	164 (62,8)
2	21 (21,2)	25 (25,3)	46 (23,2)	17 (19,3)	17 (20,0)	14 (15,9)	48 (18,4)
≥ 3	33 (33,3)	29 (29,3)	62 (31,3)	22 (25,0)	9 (10,6)	18 (20,5)	49 (18,8)
MW (SD)	2,34 (1,93)	2,13 (1,50)	2,24 (1,73)	1,93 (1,57)	1,54 (1,17)	1,76 (1,37)	1,75 (1,39)
Median	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00
<u>Zeit seit der letzten NNH-OP^b (Jahre)</u>	N=99	N=99	N=198	N=88	N=84	N=88	N=260
MW (SD)	5,93 (5,57)	5,54 (5,07)	5,74 (5,31)	7,54 (7,02)	8,41 (6,83)	8,77 (7,15)	8,24 (7,00)
Median	4,03	4,01	4,02	5,54	6,58	7,56	6,58
<u>Anzahl Patienten mit SCS-Therapie inner- halb der vergangenen zwei Jahre n (%)</u>	92 (64,3)	87 (65,4)	179 (64,9)	121 (80,7)	116 (80,0)	122 (79,7)	359 (80,1)

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

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
<u>Anzahl SCS-Zyklen^d innerhalb der vergan- genen zwei Jahre n (%)</u>							
1	65 (70,7)	63 (72,4)	128 (71,5)	85 (70,2)	77 (66,4)	86 (70,5)	248 (69,1)
2	18 (19,6)	13 (14,9)	31 (17,3)	21 (17,4)	24 (20,7)	21 (17,2)	66 (18,4)
3	7 (7,6)	8 (9,2)	15 (8,4)	6 (5,0)	7 (6,0)	9 (7,4)	22 (6,1)
4	1 (1,1)	2 (2,3)	3 (1,7)	3 (2,5)	1 (0,9)	5 (4,1)	9 (2,5)
≥ 5	1 (1,1)	1 (1,1)	2 (1,1)	6 (5,0)	7 (6,0)	1 (0,8)	14 (3,9)
MW (SD)	1,43 (0,83)	1,45 (0,85)	1,44 (0,84)	1,61 (1,37)	1,72 (1,60)	1,49 (0,95)	1,60 (1,33)
Median	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
<u>Anzahl der SCS- Therapietage in den letzten 2 Jahren</u>	N=62	N=55	N=117	N=67	N=55	N=75	N=197
MW (SD)	14,66 (17,70)	14,20 (13,31)	14,44 (15,72)	64,22 (149,00)	59,35 (146,18)	18,52 (39,62)	45,46 (120,03)
Median	10,00	10,00	10,00	12,00	14,00	10,00	11,00
<u>Epistaxis in der Ver- gangenheit n (%)</u>							
Ja	18 (12,6)	9 (6,8)	27 (9,8)	23 (15,3)	26 (17,9)	36 (23,5)	85 (19,0)
Akuter Zustand	10 (7,0)	4 (3,0)	14 (5,1)	13 (8,7)	13 (9,0)	19 (12,4)	45 (10,0)

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

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
<u>Rhinosinusitis-Symptome^e vor dem Screening n (%)</u>							
<i>≥ 1 Symptom</i>							
8 Wochen vor Screening	141 (98,6)	133 (100,0)	274 (99,3)	146 (97,3)	144 (99,3)	151 (98,7)	441 (98,4)
4 Wochen vor Screening	141 (98,6)	133 (100,0)	274 (99,3)	146 (97,3)	144 (99,3)	151 (98,7)	441 (98,4)
<i>≥ 2 Symptome</i>							
8 Wochen vor Screening	141 (98,6)	133 (100,0)	274 (99,3)	146 (97,3)	144 (99,3)	151 (98,7)	441 (98,4)
4 Wochen vor Screening	140 (97,9)	133 (100,0)	273 (98,9)	146 (97,3)	144 (99,3)	151 (98,7)	441 (98,4)
<p>a: Mometasonfuroat b: Anzahl NNH-OPs laut electronic case report form (eCRF) c: Nur Patienten mit mindestens einer NNH-OP in der Vergangenheit d: Ein SCS-Zyklus wurde als kontinuierlich betrachtet, wenn zwischen zwei Behandlungen weniger als sieben Tage lagen. e: Von den vier Symptomen NC; Verschlechterung/Verlust des Geruchssinns; anteriore Rhinorrhoe; posteriore Rhinorrhoe N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung INCS: Intranasale Kortikosteroide; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; IVRS: Interactive Voice Response System; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>							

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

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Medizinische Vorgeschichte komorbiden Asthmas und/oder NSAID-ERD

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
Medizinische Vorgeschichte komorbiden Asthmas und/oder NSAID-ERD							
<u>Patienten mit Asthma und/oder NSAID- ERD n (%)</u>							
IVRS	83 (58,0)	79 (59,4)	162 (58,7)	88 (58,7)	89 (61,4)	92 (60,1)	269 (60,0)
Med. Vorgeschichte	87 (60,8)	83 (62,4)	170 (61,6)	91 (60,7)	95 (65,5)	95 (62,1)	281 (62,7)
<u>Asthma n (%)</u>							
Ja	82 (57,3)	79 (59,4)	161 (58,3)	85 (56,7)	91 (62,8)	91 (59,5)	267 (59,6)
Ja, Beginn des Asthmas nach NP- Diagnose	32/82 (39,0)	19/79 (24,1)	51/161 (31,7)	22/85 (25,9)	20/91 (22,0)	29/91 (31,9)	71/267 (26,6)
Nein	61 (42,7)	54 (40,6)	115 (41,7)	65 (43,3)	54 (37,2)	62 (40,5)	181 (40,4)
<u>NSAID-ERD n (%)</u>							
Ja	46 (32,2)	38 (28,6)	84 (30,4)	35 (23,3)	41 (28,3)	44 (28,8)	120 (26,8)
Nein	97 (67,8)	95 (71,4)	192 (69,6)	115 (76,7)	104 (71,7)	109 (71,2)	328 (73,2)
Für Asthma-Patienten							

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

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
<u>Baseline FEV1</u>	N=82	N=79	N=161	N=85	N=91	N=90	N=266
Absolut MW (SD)	2,71 (1,05)	2,66 (0,87)	2,69 (0,96)	2,53 (0,91)	2,59 (0,78)	2,58 (0,80)	2,57 (0,83)
Median	2,59	2,57	2,57	2,47	2,38	2,54	2,44
Relativ in % MW (SD)	84,66 (21,06)	85,97 (19,43)	85,30 (20,23)	82,47 (20,92)	84,18 (15,51)	83,46 (16,64)	83,39 (17,72)
Median	83,00	86,00	85,00	80,00	83,00	83,44	83,00
<u>Baseline ACQ-6</u>	N=75	N=76	N=151	N=82	N=89	N=90	N=261
MW (SD)	1,55 (1,11)	1,70 (1,16)	1,62 (1,14)	1,45 (0,99)	1,65 (1,23)	1,63 (1,03)	1,58 (1,09)
Median	1,67	1,67	1,67	1,33	1,50	1,67	1,50
<u>Asthma-Medikation im Jahr vor der ersten Visite n (%)</u>	N=82	N=79	N=161	N=84	N=91	N=91	N=266
Ja	70 (85,4)	73 (92,4)	143 (88,8)	74 (88,1)	87 (95,6)	84 (92,3)	245 (92,1)
Nein	12 (14,6)	6 (7,6)	18 (11,2)	10 (11,9)	4 (4,4)	7 (7,7)	21 (7,9)
<u>Medikation zur Kontrolle des Asthmas n (%)</u>	N=71	N=75	N=146	N=77	N=78	N=81	N=236
ICS Monotherapie	3 (4,2)	0 (0,0)	3 (2,1)	0 (0,0)	4 (5,1)	1 (1,2)	5 (2,1)
LABA Monotherapie	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,7)	1 (1,3)	3 (3,8)	0 (0,0)	4 (1,7)
ICS+LABA	54 (76,1)	58 (77,3)	112 (76,7)	53 (68,8)	51 (65,4)	66 (81,5)	170 (72,0)
Andere ^b	14 (19,7)	16 (21,3)	30 (20,5)	23 (29,9)	20 (25,6)	14 (17,3)	57 (24,2)

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

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
<u>Alter bei erstmaligem Aufreten von Asthma (Jahre) n (%)</u>	N=82	N=78	N=160	N=85	N=91	N=91	N=267
< 18 Jahre	7 (8,5)	13 (16,7)	20 (12,5)	11 (12,9)	19 (20,9)	15 (16,5)	45 (16,9)
≥ 18 bis < 40 Jahre	36 (43,9)	35 (44,9)	71 (44,4)	40 (47,1)	37 (40,7)	43 (47,3)	120 (44,9)
≥ 40 Jahre	39 (47,6)	30 (38,5)	69 (43,1)	34 (40,0)	35 (38,5)	33 (36,3)	102 (38,2)
MW (SD)	38,28 (13,96)	33,42 (15,42)	35,91 (14,84)	35,54 (15,57)	33,57 (18,18)	33,29 (16,14)	34,10 (16,66)
Median	39,00	32,00	37,00	36,00	36,00	31,00	35,00
<u>Zeit seit der ersten Asthmadiagnose in Jahren</u>	N=82	N=78	N=160	N=85	N=91	N=91	N=267
MW (SD)	14,14 (11,33)	16,95 (12,49)	15,51 (11,96)	16,76 (14,76)	18,46 (14,80)	17,90 (13,86)	17,72 (14,44)
Median	12,34	14,54	13,47	13,38	17,40	14,63	14,54
<u>Zeit seit der letzten Asthmaexazerbation^c in Monaten</u>	N=61	N=63	N=124	N=51	N=62	N=55	N=168
MW (SD)	63,08 (87,34)	82,33 (119,80)	72,86 (105,11)	33,25 (40,25)	47,32 (79,82)	50,62 (72,79)	44,13 (67,67)
Median	27,00	27,00	27,00	19,00	15,50	18,00	17,50

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

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
<u>Anzahl der Exazerbationen^c im Jahr vor dem Screening (V1) n (%)</u>	N=82	N=79	N=161	N=85	N=91	N=91	N=267
0	59 (72,0)	61 (77,2)	120 (74,5)	64 (75,3)	61 (67,0)	69 (75,8)	194 (72,7)
1	19 (23,2)	9 (11,4)	28 (17,4)	15 (17,6)	14 (15,4)	16 (17,6)	45 (16,9)
≥ 2	4 (4,9)	9 (11,4)	13 (8,1)	6 (7,1)	16 (17,6)	6 (6,6)	28 (10,5)
MW (SD)	0,35 (0,65)	0,39 (0,84)	0,37 (0,75)	0,35 (0,77)	0,63 (1,13)	0,40 (0,94)	0,46 (0,97)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: „Andere“ beinhaltet Patienten, die entweder Anti-Leukotriene, langwirksame muscarinerge Antagonisten (LAMA), kurzwirksame β2-Agonisten (SABA) oder eine Kombination dieser Wirkstoffe mit ICS oder LABA.</p> <p>c: Asthmaexazerbation ist definiert als eine Exazerbation, die eine Therapie mit systemischen (oralen und/oder parenteralen) Kortikosteroiden oder eine Hospitalisierung (> 24 Stunden) zur Behandlung des Asthmas notwendig macht.</p> <p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; SCS: Systemische Kortikosteroide; IVRS: Interactive Voice Response System; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom (Nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease); ICS: Inhalative Kortikosteroide; LABA: Langwirksamer β-Agonist; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>							

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Medizinische Vorgeschichte weiterer Komorbiditäten mit zugrundeliegender Typ-2-Infammation

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
Medizinische Vorgeschichte weiterer Komorbiditäten mit zugrundeliegender Typ-2-Infammation							
<u>Jegliche Typ-2- Infammation n (%)</u>							
<i>inklusive Asthma/ NSAID-ERD</i>							
Ja	109 (76,2)	99 (74,4)	208 (75,4)	122 (81,3)	120 (82,8)	127 (83,0)	369 (82,4)
Nein	34 (23,8)	34 (25,6)	68 (24,6)	28 (18,7)	25 (17,2)	26 (17,0)	79 (17,6)
<i>exklusive Asthma/ NSAID-ERD</i>							
Ja	81 (56,6)	75 (56,4)	156 (56,5)	96 (64,0)	99 (68,3)	98 (64,1)	293 (65,4)
Akuter Zustand	64 (44,8)	66 (49,6)	130 (47,1)	76 (50,7)	84 (57,9)	82 (53,6)	242 (54,0)
<u>Atopische Dermatitis n (%)</u>							
Ja	7 (4,9)	6 (4,5)	13 (4,7)	9 (6,0)	7 (4,8)	14 (9,2)	30 (6,7)
Akuter Zustand	6 (4,2)	6 (4,5)	12 (4,3)	4 (2,7)	6 (4,1)	10 (6,5)	20 (4,5)
<u>Allergische Kon- junktivitis n (%)</u>							
Ja	13 (9,1)	15 (11,3)	28 (10,1)	15 (10,0)	23 (15,9)	16 (10,5)	54 (12,1)
Akuter Zustand	8 (5,6)	12 (9,0)	20 (7,2)	6 (4,0)	20 (13,8)	10 (6,5)	36 (8,0)

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

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
Medizinische Vorgeschichte weiterer Komorbiditäten mit zugrundeliegender Typ-2-Inflammation							
<u>Allergische Rhinitis</u> n (%)							
<i>Gesamt^b</i>							
Ja	79 (55,2)	66 (49,6)	145 (52,5)	92 (61,3)	92 (63,4)	88 (57,5)	272 (60,7)
Akuter Zustand	60 (42,0)	57 (42,9)	117 (42,4)	72 (48,0)	75 (51,7)	74 (48,4)	221 (49,3)
<i>Saisonal</i>							
Ja	42 (29,4)	27 (20,3)	69 (25,0)	58 (38,7)	47 (32,4)	61 (39,9)	166 (37,1)
Akuter Zustand	33 (23,1)	22 (16,5)	55 (19,9)	45 (30,0)	38 (26,2)	51 (33,3)	134 (29,9)
<i>Mehrjährig</i>							
Ja	51 (35,7)	48 (36,1)	99 (35,9)	64 (42,7)	74 (51,0)	62 (40,5)	200 (44,6)
Akuter Zustand	38 (26,6)	41 (30,8)	79 (28,6)	48 (32,0)	60 (41,4)	51 (33,3)	159 (35,5)
<u>Eosinophile Oesophagitis</u> n (%)							
Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,4)	1 (0,7)	4 (0,9)
Akuter Zustand	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,4)	0 (0,0)	3 (0,7)
<u>Lebensmittelallergie</u> n (%)							
Ja	13 (9,1)	15 (11,3)	28 (10,1)	9 (6,0)	13 (9,0)	18 (11,8)	40 (8,9)
Akuter Zustand	13 (9,1)	14 (10,5)	27 (9,8)	8 (5,3)	12 (8,3)	16 (10,5)	36 (8,0)

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

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
Medizinische Vorgeschichte weiterer Komorbiditäten mit zugrundeliegender Typ-2-Infammation							
<u>Nesselsucht n (%)</u>							
Ja	7 (4,9)	4 (3,0)	11 (4,0)	8 (5,3)	9 (6,2)	11 (7,2)	28 (6,3)
Akuter Zustand	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,0)	6 (4,1)	6 (3,9)	15 (3,3)
a: Mometasonfuroat b: Beinhaltet alle Patienten mit Vorgeschichte von saisonaler oder mehrjähriger allergischer Rhinitis. INCS: Intranasale Kortikosteroide; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; NNH-OP: Nasenebenhöhlen-Operation; SCS: Systemische Kortikosteroide; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom (Nonsteroidal anti-inflammatory drug exacerbated respiratory disease); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Krankheitscharakteristika der CRSwNP zu Baseline

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W + INCS ¹	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
Charakteristika der CRSwNP zu Baseline							
Symptomtagebuch							
<u>Nasale Kongestion/Obstruktion (NC)</u> (Skala 0–3)							
MW (SD)	2,26 (0,57)	2,45 (0,55)	2,35 (0,57)	2,48 (0,62)	2,44 (0,59)	2,38 (0,54)	2,43 (0,59)
Median	2,00	2,57	2,14	2,86	2,57	2,29	2,46
<u>Verlust des Geruchsinns</u> (Skala 0–3)							
MW (SD)	2,70 (0,57)	2,73 (0,51)	2,71 (0,54)	2,81 (0,46)	2,73 (0,59)	2,72 (0,52)	2,75 (0,52)
Median	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
<u>Rhinorrhoe (anterior/posterior)</u> (Skala 0–3)							
MW (SD)	1,87 (0,62)	2,10 (0,67)	1,98 (0,66)	2,03 (0,76)	2,11 (0,72)	1,98 (0,72)	2,04 (0,73)
Median	2,00	2,00	2,00	2,00	2,07	2,00	2,00

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

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W + INCS ¹	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
Charakteristika der CRSwNP zu Baseline							
<u>Total Symptom Score (TSS)^b</u> (Skala 0–9)							
MW (SD)	6,82 (1,35)	7,28 (1,40)	7,04 (1,39)	7,31 (1,41)	7,28 (1,55)	7,08 (1,38)	7,22 (1,44)
Median	7,00	7,43	7,00	7,54	7,64	7,00	7,43
Weitere Charakteristika							
<u>Bilateraler NPS</u> (Skala 0–8)	N=143	N=132	N=275	N=149	N=145	N=152	N=446
MW (SD)	5,64 (1,23)	5,86 (1,31)	5,75 (1,28)	6,07 (1,22)	6,29 (1,20)	5,96 (1,21)	6,10 (1,21)
Median	5,50	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
<u>Lund-Mackay-Score</u> (Skala 0–24)	N=141	N=129	N=270	N=149	N=140	N=150	N=439
MW (SD)	18,55 (4,55)	19,55 (4,26)	19,03 (4,44)	18,42 (3,61)	17,81 (3,89)	17,65 (3,76)	17,96 (3,76)
Median	20,00	21,00	20,00	19,00	18,00	17,00	18,00
<u>UPSIT Score</u> (Skala 0–40)	N=140	N=133	N=273	N=145	N=142	N=150	N=437
MW (SD)	14,68 (8,66)	14,44 (8,31)	14,56 (8,48)	13,46 (8,20)	13,60 (7,57)	13,78 (8,31)	13,61 (8,02)
Median	11,00	12,00	12,00	11,00	11,50	11,00	11,00
<u>SNOT-22 Score</u> (Skala 0–110)	N=137	N=131	N=268	N=147	N=145	N=152	N=444

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

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W + INCS ¹	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
Charakteristika der CRSwNP zu Baseline							
MW (SD) Median	48,00 (20,16) 45,00	50,87 (20,22) 49,00	49,90 (20,20) 46,50	50,16 (19,72) 49,00	51,89 (21,05) 53,00	53,48 (21,85) 51,50	51,86 (20,90) 51,00
<u>VAS Rhinosinusitis</u> (Skala 0–10 cm)	N=136	N=130	N=266	N=146	N=143	N=150	N=439
MW (SD) Median	7,42 (2,01) 7,55	7,96 (2,06) 8,40	7,68 (2,05) 8,10	8,24 (1,77) 8,75	7,78 (2,20) 8,10	7,98 (2,22) 8,70	8,00 (2,08) 8,60
<u>NPIF in L/min</u>	N=143	N=133	N=267	N=150	N=145	N=153	N=448
MW (SD) Median	98,59 (56,70) 94,29	83,52 (56,30) 68,57	91,33 (56,91) 83,10	80,96 (50,15) 71,43	84,86 (59,98) 74,29	87,47 (56,14) 78,33	84,45 (55,47) 74,64
<u>Eosinophilengruppe</u> <u>in 10⁹ Zellen/L n (%)</u>	N=143	N=133	N=276	N=149	N=145	N=153	N=447
<i>Gruppe 1</i>							
< 0,15	19 (13,3)	16 (12,0)	35 (12,7)	24 (16,1)	23 (15,9)	20 (13,1)	67 (15,0)
≥ 0,15	124 (86,7)	117 (88,0)	241 (87,3)	125 (83,9)	122 (84,1)	133 (86,9)	380 (85,0)
<i>Gruppe 2</i>							
< 0,3	58 (40,6)	55 (41,4)	113 (40,9)	63 (42,3)	66 (45,5)	56 (36,6)	185 (41,4)
≥ 0,3	85 (59,4)	78 (58,6)	163 (59,1)	86 (57,7)	79 (54,5)	97 (63,4)	262 (58,6)

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

Studie	SINUS-24			SINUS-52			
	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	INCS ^a	Gesamt	Dupilumab 300 mg Q2W + INCS ^a	Dupilumab 300 mg Q2W/Q4W + INCS ¹	INCS ^a	Gesamt
N	143	133	276	150	145	153	448
Charakteristika der CRSwNP zu Baseline							
<i>Gruppe 3</i>							
< 0,5	95 (66,4)	89 (66,9)	184 (66,7)	103 (69,1)	108 (74,5)	103 (67,3)	314 (70,2)
≥ 0,5	48 (33,6)	44 (33,1)	92 (33,3)	46 (30,9)	37 (25,5)	50 (32,7)	133 (29,8)
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Total Symptom Score bestehend aus NC, Verlust des Geruchssinns und Rhinorrhoe (anterior/posterior)</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; SNOT-22: 22-Item Sinonasal Outcome Test; VAS: Visuelle Analogskala; NPIF: Nasal peak inspiratory flow; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</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.

4.3.1.2.1.1 Beschreibung der Studien

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann, gegenüber der zVT werden die beiden direkt vergleichenden RCTs SINUS-24 und SINUS-52 herangezogen. Diese beiden Studien wurden, wie im folgenden Abschnitt beschrieben, analog geplant und durchgeführt.

SINUS-24

Studiendesign

Die Studie SINUS-24 ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie mit zwei Studienarmen. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von 300 mg Dupilumab einmal alle zwei Wochen (Q2W) als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) im Vergleich zu INCS bei erwachsenen Patienten symptomatischer chronischer Rhinosinusitis mit bilateralen Nasenpolypen trotz vorheriger Therapie mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) und/oder Nasennebenhöhlenoperation (NNH-OP) zu prüfen. Die Studie umfasste folgende Studienarme:

- A: Dupilumab 300 mg Q2W + INCS bis Woche 24
- B: INCS + Placebo bis Woche 24

Studiendauer

An eine vierwöchige Run-in-Phase schlossen sich die 24-wöchige randomisierte Behandlungsphase und eine 24-wöchigen Follow-up-Phase an. Der erste Patient wurde am 05. Dezember 2016 eingeschlossen. Der letzte Patient beendete die Studie am 05. Juli 2018.

Studienpopulation

In die Studie wurden erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit bilateralen Nasenpolypen eingeschlossen. Die Einschlusskriterien sahen vor, dass Patienten trotz SCS-Therapie in den vergangenen zwei Jahren vor dem Screening und/oder NNH-OP zur Behandlung der Nasenpolypen in der Vergangenheit und/oder Kontraindikation/Intoleranz gegenüber SCS die folgenden Anzeichen und Symptome aufweisen:

- Ein endoskopischer bilateraler Nasenpolypenscore beim Screening (Visite 1, V1) von mindestens 5 von 8 möglichen Punkten, mit einem Score von mindestens 2 für jede Nasenöffnung
- Anhaltende Symptome für mindestens 8 Wochen vor V1

- Nasale Kongestion/Blockade/Obstruktion (NC) mit einem Score von 2 (mittelschwer) oder 3 (schwer) zu V1 und einem wöchentlichen Durchschnitt ≥ 1 zum Zeitpunkt der Randomisierung (V2)
- Ein weiteres Symptom, z. B. Verlust des Geruchssinns oder Rhinorrhoe (anterior/posterior)

Um für die Studie geeignet zu sein, mussten die Patienten an symptomatischer CRSwNP leiden, die durch vorherige Therapie mit SCS und/oder NNH-OP unzureichend kontrolliert war.

Insgesamt wurden 276 Patienten randomisiert. 143 Patienten waren im Dupilumab-Arm und 133 Patienten im Kontrollarm. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Baselinecharakteristika Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Osteuropa; westliche Länder). Die demographischen Baselinecharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Das durchschnittliche Alter der Patienten im Dupilumab- und Kontrollarm lag bei 50,17 bzw. 50,83 Jahren. Mehr als die Hälfte der Patienten war mit 61,5 % im Dupilumab- und 52,6 % im Kontrollarm männlich und die Patienten waren mehrheitlich weiß (96,5 bzw. 94,7 %).

Auch die krankheitsspezifischen Baselinecharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. So betrug die mittlere Zeit seit der ersten Diagnose von Nasenpolypen 11,42 Jahre im Dupilumab- und 10,77 Jahre im Kontrollarm. 99 Patienten (69,2 %) im Dupilumab-Arm und 99 Patienten (74,4 %) im Kontrollarm hatten zu Baseline bereits mindestens eine NNH-OP gehabt. Von diesen Patienten hatten im Dupilumab- und Kontrollarm jeweils 45,5% eine NNH-OP, 21,2/25,3 % zwei NNH-OPs und 33,3/29,3 % der Patienten mindestens drei NNH-OPs in der Vergangenheit. Die Mehrheit der Patienten erhielt mit 64,3 % im Dupilumab- und 65,4 % im Kontrollarm in den vergangenen zwei Jahren vor dem Screening mindestens einmal SCS.

Nahezu alle Patienten wiesen Symptome chronischer Rhinosinusitis (NC, Verlust des Geruchssinns oder Rhinorrhoe (anterior/posterior)) auf. So hatten 97,9 % der Patienten im Dupilumab- und 100 % der Patienten im Kontrollarm 4 Wochen vor dem Screening mindestens zwei Symptome. Der Anteil der Patienten mit Asthma und/oder NSAID-ERD laut medizinischer Vorgeschichte betrug 60,8 % im Dupilumab- und 62,4 % im Kontrollarm. Eine Asthmaerkrankung lag bei 57,3/59,4 % der Patienten und NSAID-ERD bei 32,2/28,6 % der Patienten vor.

Die Krankheitscharakteristika der CRSwNP zeigen, dass Patienten mit schwerer CRSwNP randomisiert wurden. So indiziert der mittlere bilaterale Nasenpolypenscore (NPS) mit 5,75 von maximal 8 möglichen Punkten (gesamte Studienpopulation) große Polypen in beiden Nasenöffnungen. Der mittlere Score für nasale Kongestion/Obstruktion (NC) betrug 2,26 von maximal 3 Punkten im Dupilumab- und 2,45 Punkte im Kontrollarm und indiziert eine mittelschwere bis schwere NC-Symptomatik. Der mittlere VAS Rhinosinusitis-Score lag bei 7,42 (Dupilumab-Arm) bzw. 7,96 (Kontrolle) von maximal 10, wobei ein Wert von ≥ 7 laut

EPOS [7] eine schwere Symptomatik indiziert. Der mittlere UPSIT-Score betrug 14,68 bzw. 14,44 von 40 möglichen Punkten, wobei ein Score von ≤ 18 als Anosmie definiert ist. Die Charakteristika der CRSwNP waren zwischen den Studienarmen ausgeglichen.

Behandlung

Begleitmedikation

In der vierwöchigen Run-in-Phase erfolgte in beiden Studienarmen die Einstellung der Patienten auf intranasales Mometasonfuroat (MFNS). Laut Studienprotokoll war die zweimal tägliche Anwendung von je zwei Sprühstößen à 50 µg MFNS in jede Nasenöffnung (Gesamtdosis 400 µg/Tag) vorgesehen. Wenn Patienten diese Dosis nicht vertrugen oder im jeweiligen Land maximal 200 µg MFNS/Tag zugelassen waren, sollten einmal täglich zwei Sprühstöße à 50 µg MFNS pro Nasenöffnung (Gesamtdosis 200 µg/Tag) angewendet werden.

Während der randomisierten Behandlungsphase sollten Patienten in beiden Studienarmen die in der Run-in-Phase etablierte stabile MFNS-Dosis beibehalten, außer wenn ein unerwünschtes Ereignis eine Veränderung der Dosis erforderlich machte.

Interventionsgruppe

Die Studienteilnehmer der Interventionsgruppe erhielten alle zwei Wochen (Q2W) eine Behandlung mit 300 mg Dupilumab s.c. Die Patienten wurden von Woche 0 bis Woche 24 behandelt.

Kontrollgruppe

Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe erhielten von Woche 0 bis Woche 24 alle zwei Wochen eine Injektion ohne Wirkstoff s.c. (Placebo).

Notfalltherapie

Während der randomisierten Behandlungsphase sowie während der Follow-Up-Phase konnte der Studienarzt im Falle einer Verschlechterung von Anzeichen und/oder Symptomen, welche eine Behandlung erforderlich machten, eine der folgenden Notfalltherapien in Betracht ziehen:

- Nasenspülung mit Salzlösung und/oder systemische Antibiotika (für bis zu zwei Wochen im Falle einer akuten Infektion)
- Eine kurzzeitige Therapie mit SCS (Prednison oder Prednisolon) für bis zu zwei Wochen
- Eine NNH-OP zur Behandlung der Nasenpolypen

Patienten, die Nasenspülung, Antibiotika oder SCS als Notfalltherapie erhielten, sollten die Behandlung mit der Studienmedikation fortsetzen, außer wenn der Studienarzt entschied, dass die Studienmedikation abgesetzt werden sollte. Vor dem Beginn einer SCS-Therapie wurden die Patienten gebeten, zu einer Untersuchung einschließlich Endoskopie und der Erhebung patientenberichteter Endpunkte ins Studienzentrum zu kommen.

Patienten, die während der Behandlungsphase eine NNH-OP erhielten oder für die die Notwendigkeit eines solchen Eingriffs festgestellt und die NNH-OP geplant wurde, entschieden gemeinsam mit dem Studienarzt, ob die Studienmedikation mit der Entscheidung für eine NNH-OP abgesetzt wurde oder bis zum Zeitpunkt der OP bzw. dem Ende der Behandlungsphase, je nachdem welches Ereignis zuerst eintraf, fortgesetzt wurde. Zum Zeitpunkt der NNH-OP wurde die Studienmedikation in jedem Fall dauerhaft abgesetzt.

Endpunkte

Die beiden ko-primären Zielkriterien der Studie waren die Veränderung der mittels Symptomtagebuch erhobenen nasalen Kongestion/Obstruktion (NC) sowie die Veränderung des endoskopischen Nasenpolypenscores (NPS) zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline. Wesentliche sekundäre Zielkriterien waren krankheitsspezifische Symptome, die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten sowie der Anteil der Patienten, die Notfalltherapie in Form von SCS und/oder NNH-OP erhielten. Der patientenberichtete Fragebogen SNOT-22 erfasste rhinosinuitisspezifische Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Weitere Symptome wurden mittels Patiententagebuch, SNOT-22, UPSIT, VAS Rhinosinusitis sowie der EQ-5D-VAS erhoben.

SINUS-52

Studiendesign

Die Studie SINUS-52 ist eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie mit drei Studienarmen. Ziel des für die Nutzenbewertung relevanten Teils der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von 300 mg Dupilumab Q2W als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS) im Vergleich zu INCS bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer chronischer Rhinosinusitis mit bilateralen Nasenpolypen trotz vorheriger Therapie mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) und/oder Nasennebenhöhlenoperation (NNH-OP) und/oder Kontraindikation/Intoleranz gegenüber SCS zu prüfen. Die Studie umfasste folgende Studienarme:

- A: Dupilumab 300 mg Q2W bis Woche 52
- B: Dupilumab 300 mg Q2W + INCS bis Woche 24, gefolgt von Dupilumab 300 mg Q4W + INCS bis Woche 52
- C: INCS + Placebo bis Woche 52

Für die Auswertungen zum Zeitpunkt 24 Wochen wurden die beiden Dupilumab-Arme gemäß Studienprotokoll zusammengefasst.

Studiendauer

An eine vierwöchige Run-in-Phase schlossen eine 52-wöchige randomisierte Behandlungsphase und eine 12-wöchige Follow-up-Phase an. Der erste Patient wurde am 28. November 2016 in die Studie eingeschlossen. Der letzte Patient beendete die Studie am 29. August 2018.

Studienpopulation

Analog zu SINUS-24 umfasste die Studie SINUS-52 erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit bilateralen Nasenpolypen und symptomatischer chronischer Rhinosinusitis trotz SCS-Therapie in den vergangenen zwei Jahren und/oder NNH-OP in der Vergangenheit und/oder Kontraindikation/Intoleranz gegenüber SCS. Die Einschlusskriterien stimmten vollständig mit den für SINUS-24 beschriebenen Kriterien überein.

Insgesamt wurden 448 Patienten randomisiert. 150 Patienten waren im Dupilumab-Q2W-Arm, 145 Patienten im Dupilumab-Q2W/Q4W-Arm und 153 Patienten im Kontrollarm. Die Randomisierung war stratifiziert nach den Baselinecharakteristika Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien; Lateinamerika; Osteuropa; westliche Länder). Die demographischen Baselinecharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 51,19 (Dupilumab Q2W), 52,28 (Dupilumab Q2W/Q4W) und 51,67 Jahren (Kontrolle). Knapp zwei Drittel der Patienten war mit 64,7 % (Dupilumab Q2W), 60 % (Dupilumab Q2W/Q4W) und 62,1 % (Kontrolle) männlich. Die Mehrheit der Patienten war weiß (82,7/82,8/83,7 %), gefolgt von einem geringen Anteil (11,3/13,1/11,8 %) asiatischer/orientalischer Patienten.

Auch die krankheitsspezifischen Baselinecharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. So betrug die mittlere Zeit seit der ersten Diagnose von Nasenpolypen 11,28 Jahre im Dupilumab-Q2W-Arm, 10,67 Jahre im Dupilumab-Q2W/Q4W- und 10,88 Jahre im Kontrollarm. 88 Patienten (58,7 %) im Dupilumab-Q2W-Arm, 85 Patienten (58,6 %) im Dupilumab-Q2W/Q4W- und 88 Patienten (57,5 %) im Kontrollarm hatten zu Baseline bereits mindestens eine NNH-OP gehabt. Von diesen Patienten hatten in den jeweiligen Studienarmen 55,7/69,4/63,6 % eine NNH-OP, 19,3/20,0/15,9 % zwei NNH-OPs und 25,0/10,6/20,5% mindestens drei NNH-OPs in der Vergangenheit.

Die Mehrheit der Patienten erhielt mit 80,7 % im Dupilumab-Q2W-, 80,0 % im Dupilumab-Q2W/Q4W- und 79,9 % im Kontrollarm in den vergangenen zwei Jahren vor dem Screening mindestens einmal SCS. Nahezu alle Patienten wiesen Symptome chronischer Rhinosinusitis (NC, Verlust des Geruchssinns oder Rhinorrhoe [anterior/posterior]) auf. So hatten 97,3 % der Patienten im Dupilumab-Q2W-, 99,3 % im Dupilumab-Q2W/Q4W- und 98,7 % der Patienten im Kontrollarm 4 Wochen vor dem Screening mindestens zwei Symptome. Der Anteil der Patienten mit Asthma und/oder NSAID-ERD nach medizinischer Vorgeschichte betrug 60,7 % im Dupilumab-Q2W-, 65,5 % im Dupilumab-Q2W/Q4W- und 62,1 % im Kontrollarm. Eine Asthmaerkrankung lag in den jeweiligen Studienarmen bei 56,7/62,8/59,5 % der Patienten und NSAID-ERD bei 23,3/28,3/28,8 % der Patienten vor.

Die Krankheitscharakteristika der CRSwNP zeigen, dass Patienten mit schwerer CRSwNP randomisiert wurden. So indiziert der mittlere bilaterale Nasenpolypenscore (NPS) mit 6,10 von maximal 8 möglichen Punkten (gesamte Studienpopulation) große Polypen in beiden Nasenöffnungen. Der durchschnittliche Score für nasale Kongestion/Obstruktion (NC) indiziert mit 2,48 von maximal 3 Punkten im Dupilumab-Q2W-Arm, 2,44 Punkten im Dupilumab-Q2W/Q4W- und 2,38 Punkten im Kontrollarm eine mittelschwere bis schwere NC-Symptomatik. Der mittlere VAS Rhinosinusitis-Score lag bei 8,24 von maximal 10 im Dupilumab-Q2W-Arm, 7,78 im Dupilumab-Q2W/Q4W- und 7,98 im Kontrollarm, wobei ein Wert von ≥ 7 laut EPOS [7] eine schwere Symptomatik anzeigt. Der durchschnittliche UPSIT-Score in den jeweiligen Studienarmen betrug 13,46/13,60/13,78 von 40 möglichen Punkten, wobei ein Score von ≤ 18 als Anosmie definiert ist. Die Charakteristika der CRSwNP waren zwischen den Studienarmen ausgeglichen.

Behandlung

Begleitmedikation

Die Anwendung von je zwei Sprühstößen à 50 µg MFNS (Gesamtdosis 400 µg/Tag) während der Run-in-Phase sowie der randomisierten Behandlungsphase erfolgte in allen drei Studienarmen analog zu SINUS-24. Falls Patienten die zweimal tägliche Dosierung nicht vertragen haben oder im jeweiligen Land maximal 200 µg/Tag MFNS zugelassen waren, durfte, wie für SINUS-24 beschrieben, MFNS einmal täglich (Gesamtdosis 200 µg/Tag) angewendet werden. Während der randomisierten Behandlungsphase sollten Patienten in beiden Studienarmen die in der Run-in-Phase etablierte stabile MFNS-Dosis beibehalten, außer wenn ein unerwünschtes Ereignis eine Veränderung der Dosis erforderlich machte.

Interventionsgruppe

Die Patienten in der Interventionsgruppe A erhielten von Woche 0 bis Woche 52 alle zwei Wochen (Q2W) eine Behandlung mit 300 mg Dupilumab s.c. Die Patienten in der Interventionsgruppe B erhielten von Woche 0 bis Woche 24 alle zwei Wochen (Q2W) und ab Woche 24 alle vier Wochen (Q4W) 300 mg Dupilumab s.c. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde Dupilumab in der Interventionsgruppe B ab Woche 24 im Wechsel mit einer Injektion ohne Wirkstoff verabreicht.

Kontrollgruppe

Die Studienteilnehmer der Kontrollgruppe erhielten von Woche 0 bis Woche 52 alle zwei Wochen eine Injektion ohne Wirkstoff s.c. (Placebo).

Notfalltherapie

Analog zur Studie SINUS-24 war Notfalltherapie definiert als:

- Nasenspülung mit Salzlösung und/oder systemische Antibiotika (für bis zu zwei Wochen im Falle einer akuten Infektion)
- Eine kurzzeitige Therapie mit SCS (Prednison oder Prednisolon) für bis zu zwei Wochen

- Eine NNH-OP zur Behandlung der Nasenpolypen

Auch die Kriterien für den Einsatz von Notfalltherapie sowie für die Beibehaltung bzw. das Absetzen der Studienmedikation entsprechen vollständig der für SINUS-24 beschriebenen Operationalisierung.

Endpunkte

Die beiden ko-primären Zielkriterien der Studie waren analog zu SINUS-24 die Veränderung der mittels Symptomtagebuch erhobenen nasalen Kongestion/Obstruktion (NC) sowie die Veränderung des endoskopischen Nasenpolypenscores (NPS) zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline. Auch die sekundären Zielkriterien entsprechen den für SINUS-24 beschriebenen Endpunkten. In der Studie SINUS-52 erfolgte die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte zu Woche 24 und Woche 52.

Vergleich der Studien SINUS-24 und SINUS-52

Die beiden doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurden analog geplant und durchgeführt. Die Studien unterscheiden sich in der Dauer der randomisierten Behandlungsphase von 24 Wochen (SINUS-24) und 52 Wochen (SINUS-52). Allerdings war für SINUS-52 eine Auswertung zu Woche 24 a priori geplant, sodass für beide Studien Daten zum gleichen Auswertungszeitpunkt vorliegen, die für die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse herangezogen werden. Die Anzahl der randomisierten Patienten pro Studienarm ist mit N = 143 (Dupilumab) und N = 133 (Kontrolle) in SINUS-24 und N = 150 (Dupilumab Q2W), N = 145 (Dupilumab Q2W/Q4W) und N = 153 (Kontrolle) in SINUS-52 ebenfalls vergleichbar. Für die Auswertung der Studie SINUS-52 zum Zeitpunkt 24 Wochen ergibt sich durch Zusammenfassen der beiden Dupilumab-Arme eine größere Interventionsgruppe (N = 295). In den für die Nutzenbewertung relevanten Armen, einschließlich des Q2W/Q4W-Arms der Studie SINUS-52 bis Woche 24, waren sowohl Intervention (Dupilumab 300 mg Q2W + INCS) als auch Vergleichsintervention (INCS) identisch. Auch die Notfalltherapieoptionen (Nasenspülung mit Salzlösung, jeweils kurzzeitige Therapie mit Antibiotika und/oder SCS, NNH-OP) sowie die Vorgaben zur Weiterführung/Abbruch der Studienmedikation im Falle des Erhalts von Notfalltherapie waren in den Studienprotokollen wortgleich definiert. Die ko-primären Endpunkte sowie weitere patientenrelevante Endpunkte waren identisch definiert und operationalisiert (s. Abschnitt 4.2.5.2.2).

In beiden Studien wurden erwachsene Patienten mit schwerer symptomatischer CRSwNP, bei denen SCS und/oder NNH-OP versagt haben und/oder für die SCS nicht geeignet ist, anhand derselben Ein- und Ausschlusskriterien randomisiert. Die Baselinecharakteristika hinsichtlich demographischer Merkmale, medizinischer Vorgeschichte der CRSwNP und Begleiterkrankungen sowie Krankheitscharakteristika der CRSwNP zu Baseline sind zwischen den Studien ausgeglichen.

Die Studien SINUS-24 und SINUS-52 wurden zwischen November 2016 und August 2018 durchgeführt. Beide Studien wurden multizentrisch und international durchgeführt, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der beteiligten Länder. So wurden beide Studien an Zentren in westlichen Ländern (EU, Nordamerika und/oder Australien), in denen 37,3 % der Patienten in SINUS-24 und 48,9 % in SINUS-52 behandelt wurden und Osteuropa (62,7 % SINUS-24 und 9,6 % in SINUS-52) durchgeführt. An der Studie SINUS-52 waren zusätzlich Zentren in Lateinamerika (30,6 % der Patienten) und Japan (10,9 % der Patienten) beteiligt. Eine mögliche Effektmodifikation des Behandlungseffekts durch das Merkmal Region (Asien, Lateinamerika; westliche Länder) wird anhand entsprechender a priori definierter Subgruppenanalysen für die beiden ko-primären Endpunkte NC und NPS untersucht. Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden darüber hinaus Subgruppenanalysen nach dem einheitlich in beiden SINUS-Studien als „Territory“ definierten Merkmal Region II (EU; Nordamerika; Rest der Welt) durchgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Fazit zur Eignung der Studien für die Nutzenbewertung

Dupilumab ist angezeigt als Add-on-Therapie mit INCS zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit SCS und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

In den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen wurde Dupilumab in der zugelassenen Dosierung (300 mg Q2W) als Add-on-Therapie mit INCS verabreicht.

Die Patienten der SINUS-Studien wiesen zu Baseline laut Einschlusskriterien symptomatische chronische Rhinosinusitis mit bilateralen Nasenpolypen auf. Die oben beschriebenen Baselinecharakteristika bezüglich Krankheitsdauer, Schweregrad der patientenberichteten CRSwNP-Symptome und Größe der Nasenpolypen zeigen, dass Patienten mit schwerer CRSwNP randomisiert wurden.

Die Schwere der CRSwNP einschließlich der beschriebenen Symptome bestand trotz umfangreicher Vortherapie und Dauertherapie mit INCS. So erhielten mit 98,2 % der Patienten in SINUS-24 und 96,9 % in SINUS-52 nahezu alle Patienten in den vergangenen zwei Jahren vor dem Screening bereits mindestens einmal SCS und/oder unterzogen sich einer NNH-OP. Mindestens einmal SCS erhielten im relevanten Zeitraum 65 % (SINUS-24) und 80 % (SINUS-52). Eine NNH-OP hatten in den vergangenen zwei Jahren vor dem Screening 71,7 % (SINUS-24) bzw. 58,3 % (SINUS-52), wobei jeweils 54,5 % bzw. 37,2 % dieser Patienten sogar mehr als eine NNH-OP hatten.

Die Patientenpopulation der Studien SINUS-24 und SINUS-52 entspricht damit vollständig dem Anwendungsgebiet von Dupilumab.

4.3.1.2.1.2 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Dupilumab wurde in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen bzw. Behandlungszeiträumen (300 mg Q2W) entsprechend der Fachinformation verabreicht. Auch die Dosierung des MFNS (400 µg/Tag) entspricht der deutschen Fachinformation [54]. Lediglich in Japan erhielten die Patienten entsprechend der nationalen Zulassung eine geringere MFNS-Dosis von maximal 200 µg/Tag. Der Anteil der Patienten in Japan war mit 10,9 % bezogen auf die Gesamtpopulation in der Studie SINUS-52 sehr gering, SINUS-24 wurde nicht in Japan durchgeführt. Die Patientenpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme und Behandlungszeiträume der Studien SINUS-24 und SINUS-52 entspricht vollständig dem Anwendungsgebiet von Dupilumab. Die demographischen Merkmale der eingeschlossenen Patienten bezüglich Alter und Geschlecht zeigen laut der für das vorliegende Dossier durchgeführten Routinedatenanalyse [55] eine gute Übereinstimmung mit der Alters- und Geschlechtsverteilung der Prävalenz der CRSwNP in Deutschland (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-22: 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			
SINUS-24	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
SINUS-52	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

SINUS-24

Die Gruppenzuteilung in der Studie erfolgte mittels einer stratifizierten Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren waren Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Land. Die Randomisierung erfolgte zentral und unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

Die Patienten und die behandelnden Personen waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Ein unabhängiges Komitee (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) war mit der Überwachung des Studienprogramms betraut. Sicherheitsrelevante Daten wurden durch dieses Komitee geprüft, ausgewertet und die entsprechenden durchzuführenden Maßnahmen empfohlen. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgten planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Abschließend wird das Verzerrungspotenzial der Studie SINUS-24 als niedrig eingestuft.

SINUS-52

Die Gruppenteilung in der Studie erfolgte mittels einer stratifizierten Randomisierung. Die Stratifizierungsfaktoren waren Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Land. Die Randomisierung erfolgte zentral und unabhängig und die Verdeckung der Gruppenteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt. Die Patienten und die behandelnden Personen waren über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet. Ein unabhängiges Komitee (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) war mit der Überwachung des Studienprogramms betraut. Sicherheitsrelevante Daten wurden durch dieses Komitee geprüft, ausgewertet und die entsprechenden durchzuführenden Maßnahmen empfohlen. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten erfolgten planmäßig und wie vorab definiert. Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Abschließend wird das Verzerrungspotenzial der Studie SINUS-52 als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Endpunktdimension	Bezeichnung des Endpunkts	SINUS-24	SINUS-52
Mortalität	Anzahl der Todesfälle	Ja ¹	Ja ¹
Morbidität	Nasale Kongestion/Obstruktion (NC)	Ja	Ja
	Verlust des Geruchssinns	Ja	Ja
	Rhinorrhoe (anterior/posterior)	Ja	Ja
	Total Symptom Score (TSS) bestehend aus den Symptomen NC, Verlust des Geruchssinns und Rhinorrhoe (anterior/posterior)	Ja	Ja
	SNOT-22	Ja	Ja
	UPSIT	Ja	Ja
	VAS Rhinosinusitis	Ja	Ja
	EQ-5D VAS	Ja	Ja
	Verlust des Geschmackssinns	Ja	Ja
	Nasenpolypenscore (NPS)	Ja	Ja
Notfalltherapie (NNH-OP und/oder SCS)	Ja	Ja	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SNOT-22 <ul style="list-style-type: none"> Einzelne Items zur Lebensqualität 	Ja	Ja
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Ja	Ja
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	Ja	Ja
	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Ja	Ja
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)	Ja	Ja
<p>1: Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification test; VAS: Visuelle Analogskala; EQ-5D: European Quality of Life Five Dimensions NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; SCS: Systemische Kortikosteroide</p>			

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
SINUS-24	Der Endpunkt Mortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten, wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben (Anzahl an Todesfällen). Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der Safety-Population. Es werden alle unerwünschten Ereignisse dargestellt, die während der Treatment Emergent Period auftraten. Die Treatment Emergent Period war definiert als Zeitraum zwischen der ersten Verabreichung des Prüfearzneimittels und der letzten Verabreichung +98 Tage.
SINUS-52	Der Endpunkt Mortalität wurde analog zur Studie SINUS-24 operationalisiert. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der Safety-Population. Es werden alle Ereignisse dargestellt, die während der Treatment Emergent Period auftraten. Für die Auswertung zu Woche 52 war die Treatment Emergent Period definiert als Zeitraum zwischen der ersten Verabreichung des Prüfearzneimittels und der letzten Verabreichung +98 Tage. Für die Auswertung zu Woche 24 einschließlich der IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die im Zeitraum zwischen der ersten Verabreichung des Prüfearzneimittels und Tag 169 (Woche 24) oder der letzten Verabreichung +98 Tage auftraten, das frühere der beiden Daten wurde genutzt.

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 Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SINUS-24	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SINUS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien SINUS-24 und SINUS-52 ist niedrig. Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Die Analysen bezüglich der Sicherheit wurden mit der Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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 4-26: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SINUS-24 und SINUS-52; Safety Population)

Mortalität	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a		Behandlungseffekt
	Studie	N	n (%)	N	
					OR [95 % KI]; p-Wert RR [95 % KI]; p-Wert RD (%) [95 % KI]; p-Wert
SINUS-24					
24 Wochen	143	0	132	0	NB
SINUS-52					
24 Wochen	297	0	150	0	NB
52 Wochen	149	0	150	0	NB
a: Mometasonfuroat b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B). Q2W: Einmal alle zwei Wochen; INCS: Intrasnale Kortikosteroide; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; NB: Nicht berechnet					

SINUS-24

Während des relevanten Beobachtungszeitraums der Studie verstarb kein Patient (siehe Tabelle 4-26). Ein Patient im Kontrollarm verstarb während der Follow-up Phase (an Tag 277) an den Folgen eines unerwünschten Ereignisses (Verdacht auf akuten Myokardinfarkt). Das Ereignis stand nach Einschätzung des Studienarztes nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation.

SINUS-52

In den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen verstarb kein Patient in der Studie. Ein Patient im Dupilumab-Q2W/Q4W-Arm verstarb während der Follow-up-Phase (an Tag 423) an den Folgen eines Verkehrsunfalls. Das Ereignis stand nach Einschätzung des Studienarztes nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation.

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

Für den Endpunkt Mortalität wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da in den relevanten Studienarmen und Beobachtungszeiträumen der Studien SINUS-24 und SINUS-52 kein Patient verstarb.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Symptomtagebuch

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Symptomtagebuchs

Studie	Operationalisierung
SINUS-24	<p>Im Symptomtagebuch wurde die Schwere der folgenden CRSwNP-Symptome einmal täglich morgens von den Patienten selbständig berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nasale Kongestion/Obstruktion (NC) • Verlust des Geruchssinns • Anteriore Rhinorrhoe • Posteriore Rhinorrhoe <p>Jedes Symptom wurde auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 3 (starke Symptome) mit Bezug auf die zurückliegenden 24 Stunden bewertet. Der Total Symptom Score (TSS) (Skala 0 bis 9) wurde als Summe der Einzelscores gebildet, wobei für Rhinorrhoe der Mittelwert der Scores für anteriore und posteriore Rhinorrhoe in den TSS eingeht. Für die Analyse der Veränderung in den Einzelscores sowie im TSS im Vergleich zu Baseline wurde für jede Visite der Mittelwert über alle Werte der zurückliegenden vier Wochen berechnet.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der NC zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkten im NC-Score zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des Geruchssinns zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ Punkten im Score für den Verlust des Geruchssinns zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior) zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des TSS zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ Punkten im TSS zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline
SINUS-52	<p>Operationalisierung analog zur Studie SINUS-24</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der NC zu Woche 24 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkten im NC-Score zu Woche 24 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des Geruchssinns zu Woche 24 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ Punkten im Score für den Verlust des Geruchssinns zu Woche 24 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior) zu Woche 24 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Veränderung des TSS zu Woche 24 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ Punkten im TSS zu Woche 24 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die mittels Symptomtagebuch erhobenen Endpunkte 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
SINUS-24	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SINUS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studien SINUS-24 und SINUS-52 ist niedrig. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquoten zu Woche 24 bzw. Woche 52 sind für alle Einzelscores und den TSS mit über 85 %, bezogen auf die ITT-Population, hoch. Der Unterschied zwischen den Gruppen beträgt jeweils weniger als 10 % (siehe Anhang 4-I). Die Ergebnisse der mittels Symptomtagebuch erhobenen Endpunkte NC, Verlust des Geruchssinns, Rhinorrhoe und TSS wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Für die Responder-Analysen für NC, Verlust des Geruchssinns und TSS bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung, als dass diese Analyse nicht a priori im Studienprotokoll geplant war. Die posthoc-Auswertung soll eine quantitative Aussage zu patientenrelevanten Endpunkten ermöglichen. Für die Auswertung wurden objektive Kriterien herangezogen. Die verwendeten Responder-schwellen wurden basierend auf unabhängigen Daten der Phase-II-Studie und mithilfe des SNOT-22 als Anker ermittelt. Das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte wird somit als niedrig eingestuft.

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

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

4.3.1.3.1.2.1 Veränderung der nasalen Kongestion/Obstruktion (NC)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Veränderung des NC-Scores im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NC	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
Studie	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
	N	MW (SD) ^c	N	MW (SD) ^c		N	MW (SD) ^c	N	MW (SD) ^c			
SINUS-24												
24 Wochen	143	2,26 (0,57)	140	0,91 (0,72)	-1,38 (0,07)	133	2,45 (0,55)	128	1,80 (0,83)	-0,56 (0,07)	-0,82 [-1,00; -0,65] < 0,0001	-1,125 [-1,366; -0,883]
SINUS-52												
24 Wochen	295	2,46 (0,61)	289	1,14 (0,88)	-1,28 (0,06)	153	2,38 (0,54)	144	1,89 (0,76)	-0,48 (0,07)	-0,80 [-0,95; -0,64] < 0,0001	-1,000 [-1,197; -0,802]
52 Wochen	150	2,48 (0,62)	145	0,98 (0,87)	-1,44 (0,07)	153	2,38 (0,54)	138	1,83 (0,85)	-0,52 (0,07)	-0,92 [-1,11; -0,74] < 0,0001	-0,923 [-1,151; -0,695]
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS; INCS) sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein); NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen. Werte, die nach SCS-Notfalltherapie beobachtet wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Werte nach NNH-OP wurden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOCF) ersetzt; andere fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>*Nur für SINUS-52 zutreffend.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EOT: End of Treatment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; NC: Nasale Kongestion/Obstruktion</p>												

SINUS-24

Zu Woche 24 erreichen Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des NC-Scores von -1,38 und im Kontrollarm eine Verbesserung von -0,56 (siehe Tabelle 4-29). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Zu Woche 24 erreichen Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des NC-Scores von -1,28 und im Kontrollarm eine Verbesserung von -0,48. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erreichen die Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des NC-Scores von -1,44 und von -0,52 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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

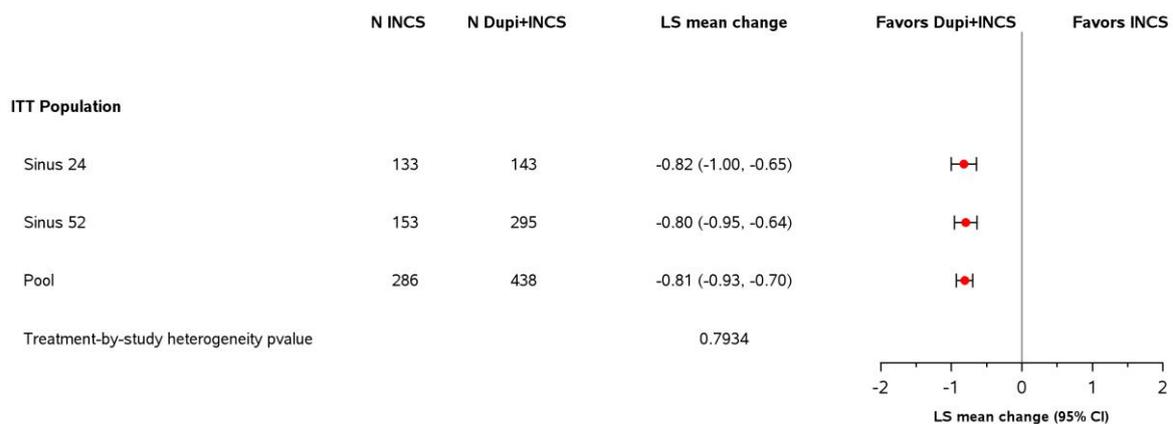


Abbildung 4-2: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

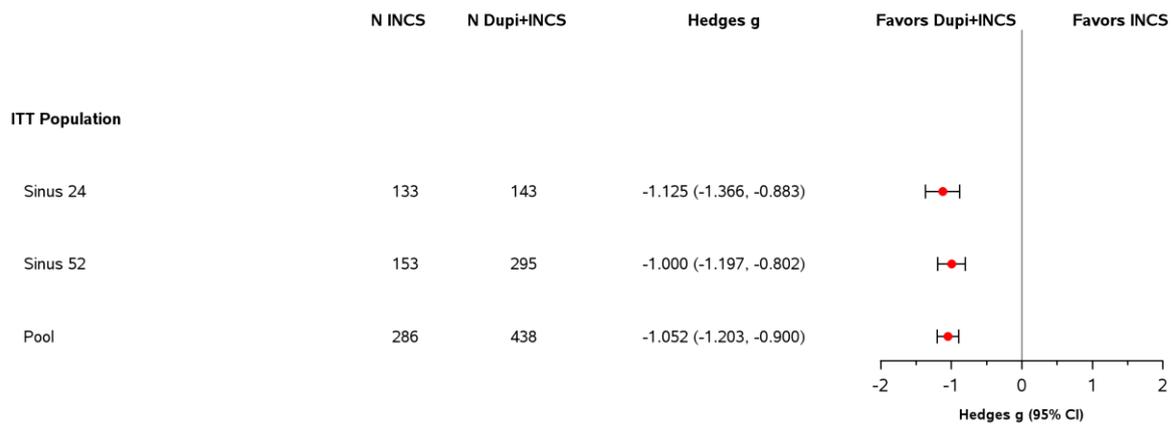


Abbildung 4-3: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Veränderung des NC-Scores zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verbesserung der Blockade/Verstopfung der Nase gemessen mittels NC-Score des Symptomtagebuchs um einen klinisch relevanten Effekt mit großer Effektstärke handelt (Hedges' g [95 % KI]: -1,052 [-1,203; -0,900]).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.2 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im NC-Score

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im NC-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]; p-Wert ^c RR [95 % KI]; p-Wert ^d RD in % [95 % KI]; p-Wert ^d
SINUS-24					
24 Wochen	143	106 (74,1)	133	47 (35,3)	5,511 [3,251; 9,343]; < 0,0001 2,120 [1,653; 2,719]; < 0,0001 39,401 [28,611; 50,191]; < 0,0001
SINUS-52					
24 Wochen	295	204 (69,2)	153	43 (28,1)	5,733 [3,702; 8,877]; < 0,0001 2,519 [1,938; 3,275]; < 0,0001 40,499 [31,719; 49,279]; < 0,0001
52 Wochen	150	113 (75,3)	153	49 (32,0)	7,006 [4,131; 11,881]; < 0,0001 2,428 [1,884; 3,129]; < 0,0001 43,881 [33,787; 53,974]; < 0,0001
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Odds Ratio berechnet mittels Mantel-Haenszel-Schätzer. Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test untersuchte den Zusammenhang zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS vs. INCS) und ist stratifiziert nach Asthma/NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder).</p> <p>d: Risk Ratio and Risikodifferenz berechnet mittels SAS Prozedur GLIMMIX mit Behandlungsgruppe sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen.</p> <p>Werte, die nach NNH-OP beobachtet wurden, wurden als fehlend deklariert und die imputierten kontinuierlichen Werte zur Bestimmung des Responder-Status verwendet. Bei anderen fehlenden Werten wurden die Patienten als Non-Responder gewertet.</p> <p>*Nur für SINUS-52 zutreffend.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Responder; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; NC:Nasale Kongestion/Obstruktion; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>					

SINUS-24

Zu Woche 24 erreichen 74,1 % der Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS eine als minimale klinisch relevante Änderung definierte Verbesserung des NC-Scores von $\geq 0,9$ und im Kontrollarm 35,3 % der Patienten (siehe Tabelle 4-30). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Zu Woche 24 erreichen 69,2 % der Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS eine Verbesserung des NC-Scores von $\geq 0,9$ und im Kontrollarm 28,1 % der Patienten. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erreichen 75,3 % der Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS eine Verbesserung des NC-Scores von $\geq 0,9$ und im Kontrollarm 32,0 % der Patienten. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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

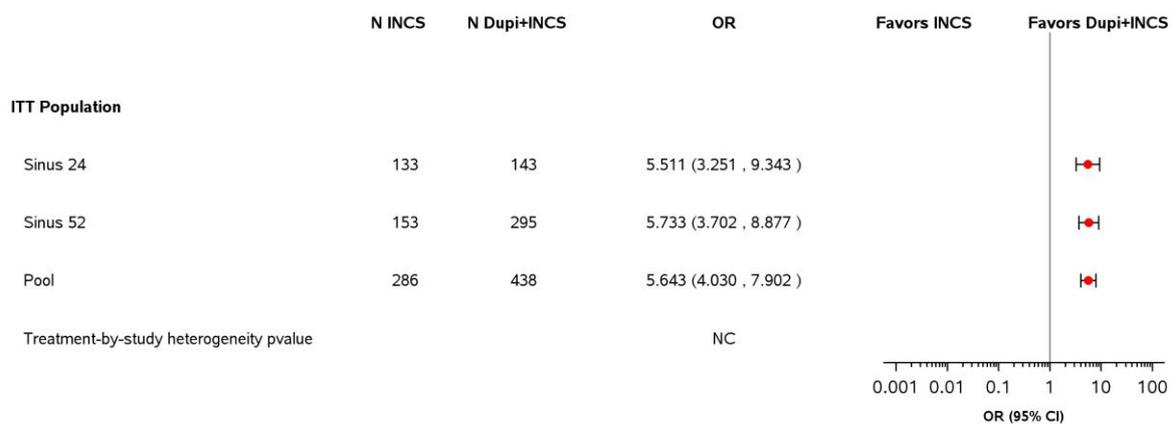


Abbildung 4-4: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im NC-Score in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

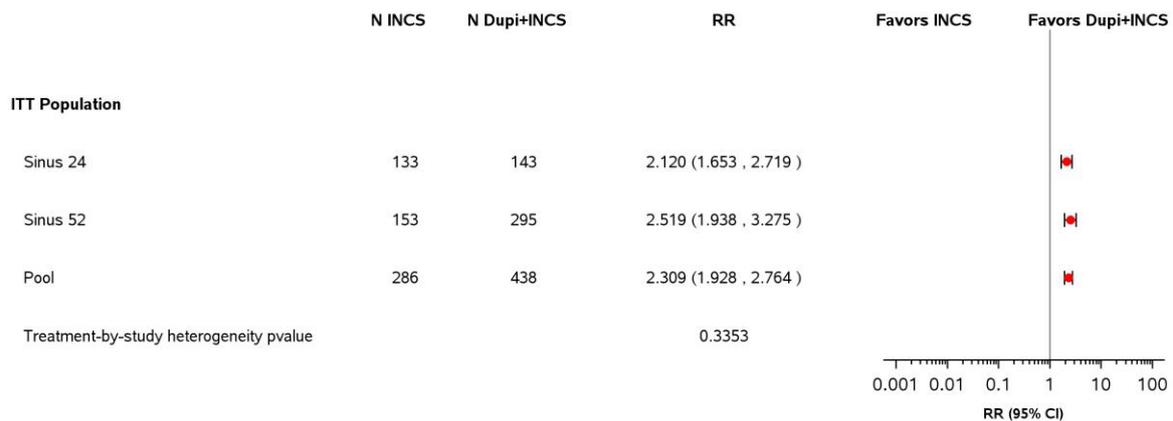


Abbildung 4-5: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im NC-Score in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

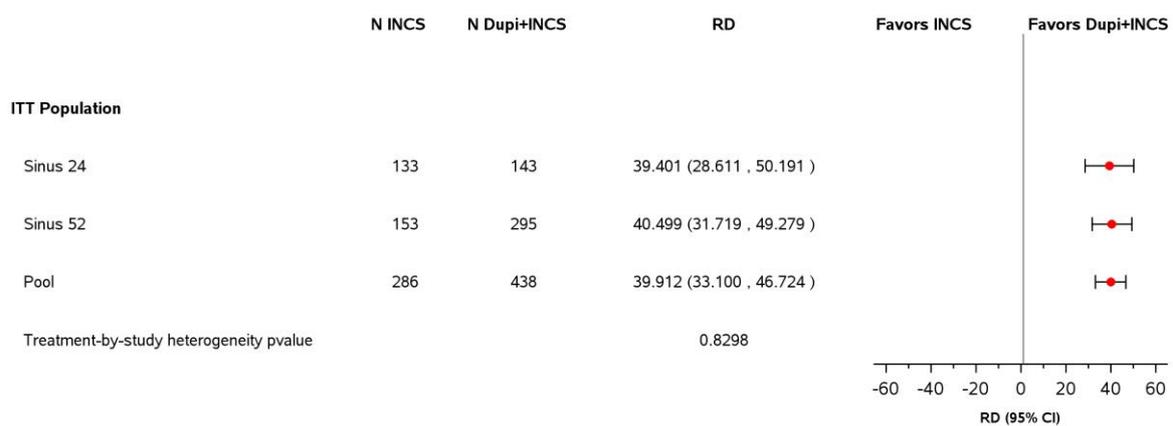


Abbildung 4-6: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im NC-Score in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zeigt für den Anteil der Patienten mit einer als minimale klinisch relevante Änderung definierten Verbesserung des NC-Scores von $\geq 0,9$ nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage gemessen am Risk Ratio (siehe Abbildung 4-4 bis Abbildung 4-6). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR: [95 % KI]: 2,309 [1,928; 2,764]; $p < 0,0001$).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.3 Veränderung des Verlusts des Geruchssinns

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Veränderung des Scores für den Verlust des Geruchssinns im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Geruchssinn	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Studie		Baseline		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert	Studie
	N	MW (SD) ^c	N	MW (SD)		MW (SD) ^c	N	N	N			
SINUS-24												
24 Wochen	143	2,70 (0,57)	140	1,32 (0,97)	-1,44 (0,07)	133	2,73 (0,51)	128	2,43 (0,80)	-0,37 (0,08)	-1,07 [-1,26; -0,88] < 0,0001	-1,344 [-1,582; -1,106]
SINUS-52												
24 Wochen	295	2,77 (0,53)	289	1,50 (1,00)	-1,24 (0,06)	153	2,72 (0,52)	144	2,45 (0,83)	-0,27 (0,08)	-0,98 [-1,15; -0,81] < 0,0001	-1,117 [-1,314; -0,921]
52 Wochen	150	2,81 (0,46)	145	1,39 (1,06)	-1,37 (0,08)	153	2,72 (0,52)	138	2,47 (0,81)	-0,21 (0,08)	-1,15 [-1,36; -0,94] < 0,0001	-1,039 [-1,267; -0,811]
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS; INCS) sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein); NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen. Werte, die nach SCS-Notfalltherapie beobachtet wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Werte nach NNH-OP wurden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOCF) ersetzt; andere fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>*Nur für SINUS-52 zutreffend.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EOT: End of Treatment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>												

SINUS-24

Zu Woche 24 erreichen Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des Scores für den Verlust des Geruchssinns um -1,44 und im Kontrollarm eine Verbesserung von -0,37 (siehe Tabelle 4-31). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Zu Woche 24 erreichen Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des Scores für den Verlust des Geruchssinns von -1,24 und im Kontrollarm eine Verbesserung von -0,27. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erreichen die Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des Scores für den Verlust des Geruchssinns von -1,37 und von -0,21 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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

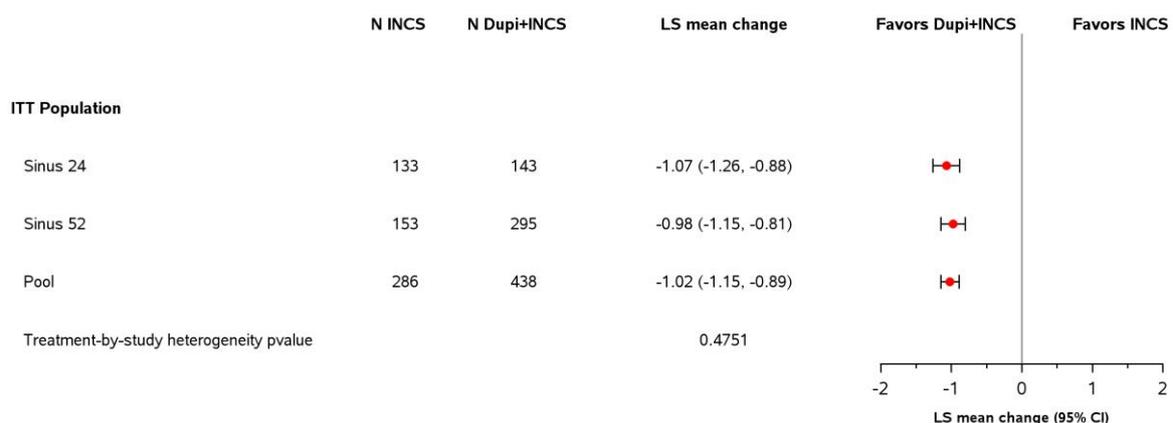


Abbildung 4-7: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Verlusts des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

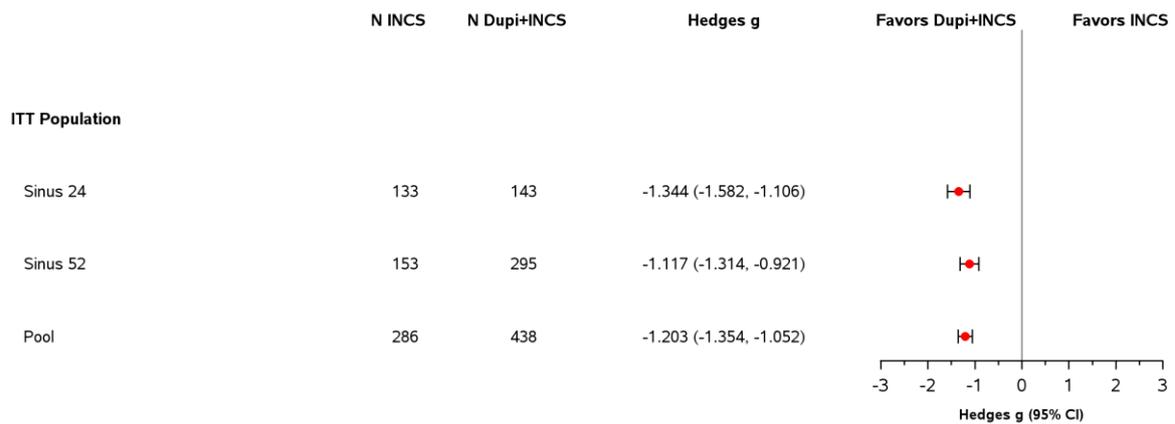


Abbildung 4-8: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Verlusts des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Veränderung des Scores für den Verlust des Geruchssinns zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verbesserung des Geruchssinns gemessen mittels Symptomtagebuch um einen klinisch relevanten Effekt mit großer Effektstärke handelt (Hedges' g [95 % KI]: -1,203 [-1,354; -1,052]).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.4 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ im Score für den Verlust des Geruchssinns

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ im Score für den Verlust des Geruchssinns aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a		Behandlungseffekt OR [95 % KI]; p-Wert ^c RR [95 % KI]; p-Wert ^d RD in % [95 % KI]; p-Wert ^d
	N	n (%)	N	n (%)	
SINUS-24					
24 Wochen	143	72 (50,3)	133	8 (6,0)	17,254 [7,564; 39,358]; < 0,0001 8,260 [4,125; 16,537]; < 0,0001 43,458 [34,096; 52,821]; < 0,0001
SINUS-52					
24 Wochen	295	132 (44,7)	153	8 (5,2)	12,316 [5,956; 25,468]; < 0,0001 8,627 [4,336; 17,165]; < 0,0001 41,775 [34,384; 49,166]; < 0,0001
52 Wochen	150	75 (50,0)	153	10 (6,5)	12,554 [6,237; 25,270]; < 0,0001 8,014 [4,308; 14,908]; < 0,0001 43,809 [34,559; 53,059]; < 0,0001
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Odds Ratio berechnet mittels Mantel-Haenszel-Schätzer. Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test untersuchte den Zusammenhang zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS vs. INCS) und ist stratifiziert nach Asthma/NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder).</p> <p>d: Risk Ratio and Risikodifferenz berechnet mittels SAS Prozedur GLIMMIX mit Behandlungsgruppe sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen.</p> <p>Werte, die nach NNH-OP beobachtet wurden, wurden als fehlend deklariert und die imputierten kontinuierlichen Werte zur Bestimmung des Responder-Status verwendet. Bei anderen fehlenden Werten wurden die Patienten als Non-Responder gewertet.</p> <p>*Nur für SINUS-52 zutreffend.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Responder; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>					

SINUS-24

Zu Woche 24 erreichen 50,3 % der Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS eine als minimale klinisch relevante Änderung definierte Verbesserung des Scores für den Verlust des Geruchssinns von $\geq 1,28$ und im Kontrollarm 6,0 % der Patienten (siehe Tabelle 4-32). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Zu Woche 24 erreichen 44,7 % der Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS eine Verbesserung des Scores für den Verlust des Geruchssinns von $\geq 1,28$ und im Kontrollarm 5,2 % der Patienten. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erreichen 50,0 % der Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS eine Verbesserung des Scores für den Verlust des Geruchssinns von $\geq 1,28$ und im Kontrollarm 6,5 % der Patienten. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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

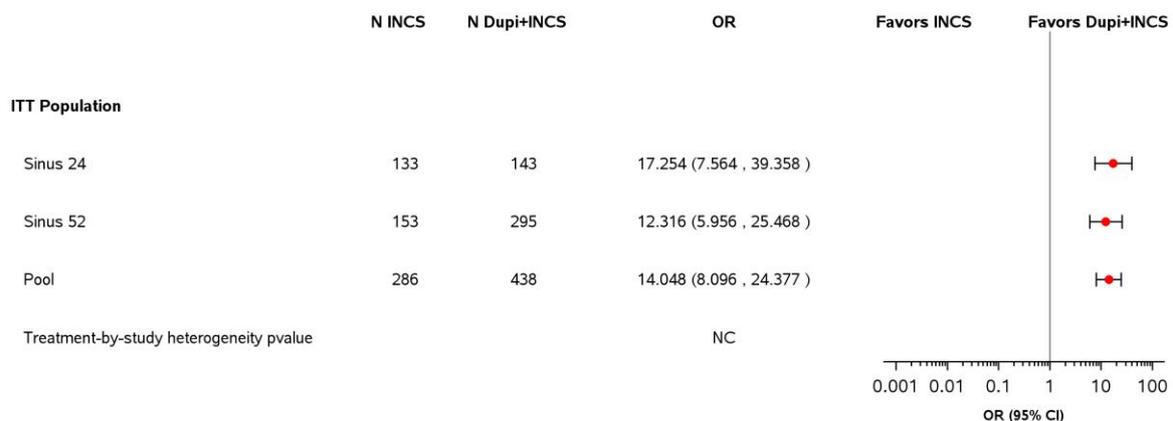


Abbildung 4-9: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ im Score für den Verlust des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

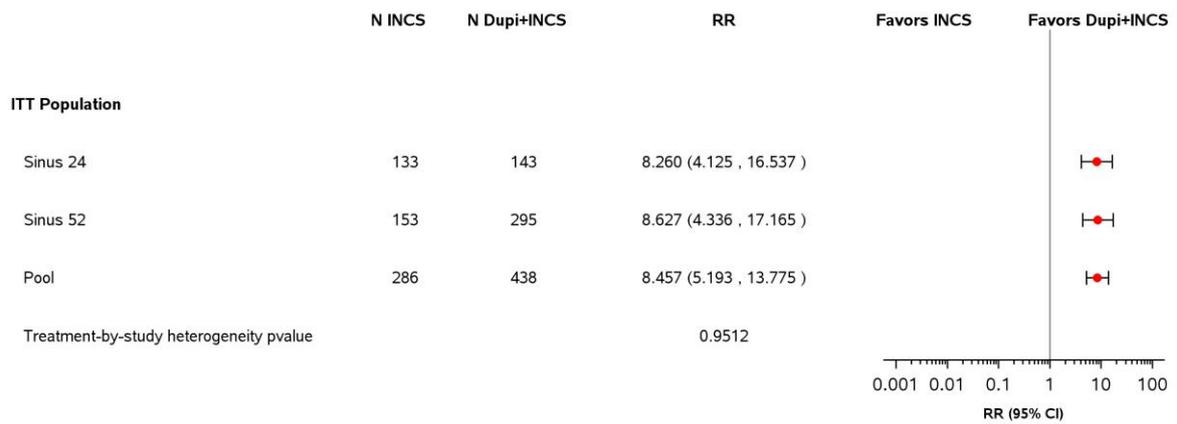


Abbildung 4-10: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ Score für den Verlust des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

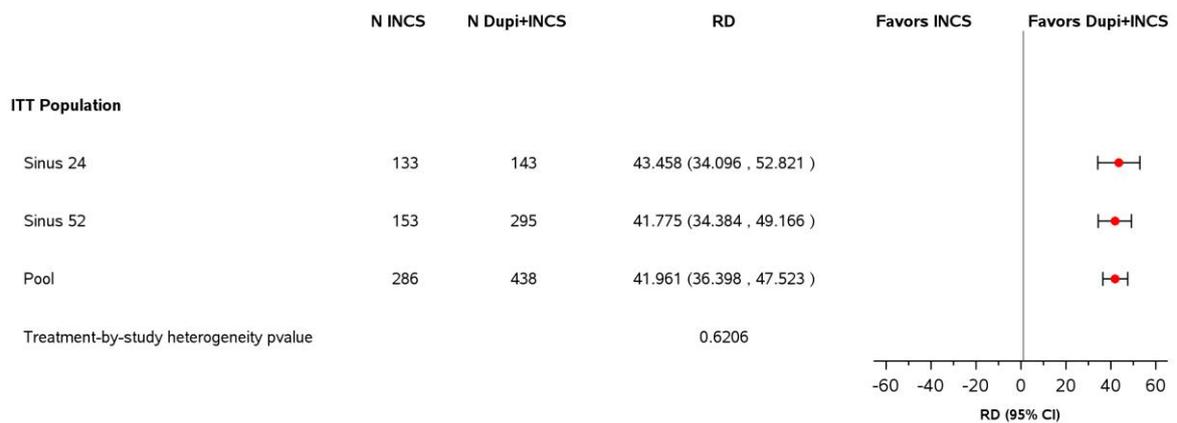


Abbildung 4-11: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ im Score für den Verlust des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zeigt für den Anteil der Patienten mit einer als minimale klinisch relevante Änderung definierten Verbesserung des Scores für den Verlust des Geruchssinns von $\geq 1,28$ nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage gemessen am Risk Ratio (siehe Abbildung 4-9 bis Abbildung 4-11). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR: [95 % KI]: 8,457 [5,193; 13,775]; $p < 0,0001$).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.5 Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Veränderung des Scores für Rhinorrhoe (anterior/posterior) im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rhinorrhoe (anterior/posterior)	Dupilumab Q2W + INCS ^{a, b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
SINUS-24												
24 Wochen	143	1,87 (0,62)	140	0,85 (0,66)	-1,07 (0,06)	133	2,10 (0,67)	126	1,52 (0,77)	-0,49 (0,06)	-0,58 [-0,74; -0,42] < 0,0001	-0,889 [-1,131; -0,646]
SINUS-52												
24 Wochen	295	2,07 (0,74)	289	0,98 (0,81)	-1,03 (0,05)	153	1,98 (0,72)	141	1,48 (0,79)	-0,49 (0,07)	-0,54 [-0,69; -0,39] < 0,0001	-0,730 [-0,928; -0,532]
52 Wochen	150	2,03 (0,76)	144	0,75 (0,82)	-1,25 (0,07)	153	1,98 (0,72)	137	1,50 (0,83)	-0,46 (0,07)	-0,79 [-0,96; -0,62] < 0,0001	-0,727 [-0,956; -0,497]
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS; INCS) und sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein); NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen. Werte, die nach SCS-Notfalltherapie beobachtet wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Werte nach NNH-OP wurden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOCF) ersetzt; andere fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>*Nur für SINUS-52 zutreffend.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EOT: End of Treatment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>												

SINUS-24

Zu Woche 24 erreichen Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des Scores für Rhinorrhoe (anterior/posterior) um -1,07 und im Kontrollarm eine Verbesserung von -0,49 (siehe Tabelle 4-33). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Zu Woche 24 erreichen Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des Scores für Rhinorrhoe (anterior/posterior) von -1,03 und im Kontrollarm eine Verbesserung von -0,49. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erreichen die Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des Scores für Rhinorrhoe (anterior/posterior) von -1,25 und von -0,46 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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

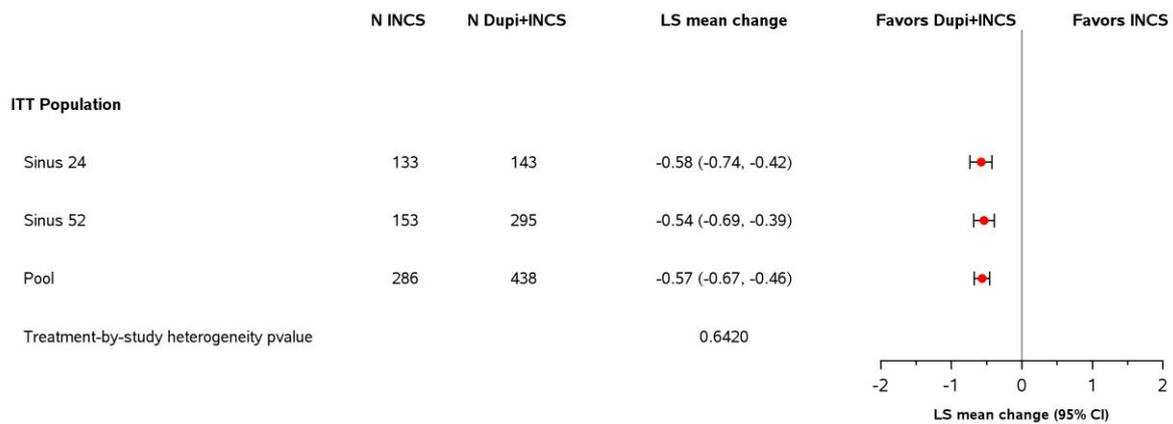


Abbildung 4-12: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

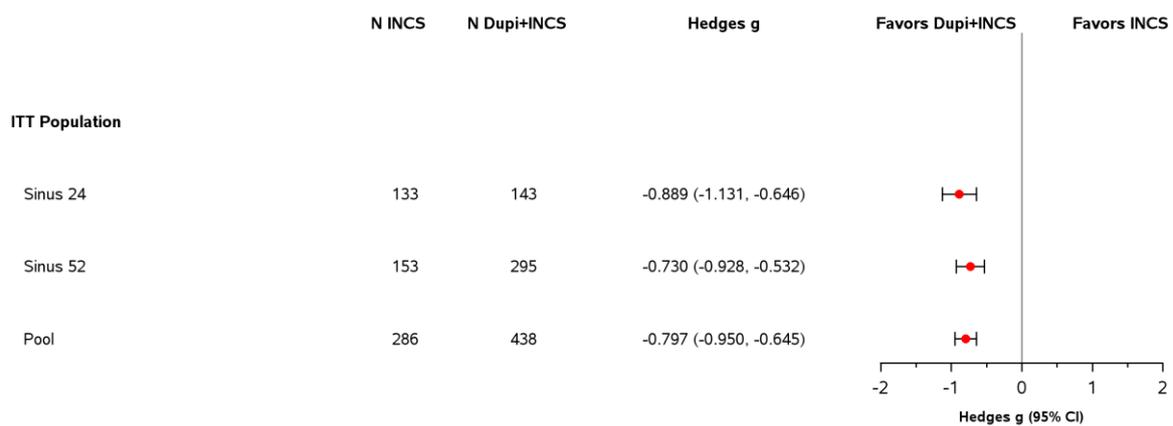


Abbildung 4-13: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Veränderung des Scores für Rhinorrhoe (anterior/posterior) zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-12 und Abbildung 4-13). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verbesserung der Rhinorrhoe gemessen anhand des Scores des Symptomtagebuchs um einen klinisch relevanten Effekt mit mittlerer Effektstärke handelt (Hedges' g [95 % KI]: -0,797 [-0,950; -0,645]).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.6 Veränderung des Total Symptom Score (TSS)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Veränderung des TSS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TSS	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
SINUS-24												
24 Wochen	143	6,82 (1,35)	140	3,08 (1,87)	-3,89 (0,16)	133	7,28 (1,40)	126	5,76 (2,01)	-1,43 (0,17)	-2,46 [-2,89; -2,02] < 0,0001	-1,369 [-1,612; -1,127]
SINUS-52												
24 Wochen	295	7,30 (1,48)	289	3,62 (2,34)	-3,56 (0,15)	153	7,08 (1,38)	141	5,81 (1,98)	-1,25 (0,19)	-2,31 [-2,72; -1,90] < 0,0001	-1,106 [-1,304; -0,909]
52 Wochen	150	7,31 (1,41)	144	3,10 (2,36)	-4,07 (0,19)	153	7,08 (1,38)	137	5,80 (2,03)	-1,20 (0,19)	-2,86 [-3,35; -2,38] < 0,0001	-1,033 [-1,263; -0,804]
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS; INCS) sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein); NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen. Werte, die nach SCS-Notfalltherapie beobachtet wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Werte nach NNH-OP wurden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOCF) ersetzt; andere fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>*Nur für SINUS-52 zutreffend.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EOT: End of Treatment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>												

SINUS-24

Zu Woche 24 erreichen Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des TSS um -3,89 und im Kontrollarm eine Verbesserung von -1,43 (Tabelle 4-34). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Zu Woche 24 erreichen Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des TSS von -3,56 und im Kontrollarm eine Verbesserung von -1,25. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erreichen die Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des TSS von -4,07 und von -1,20 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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

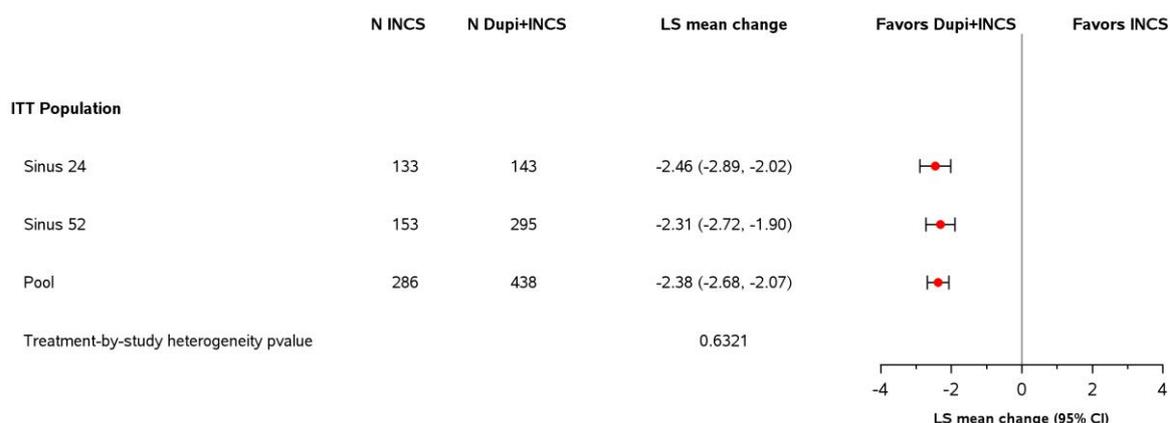


Abbildung 4-14: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

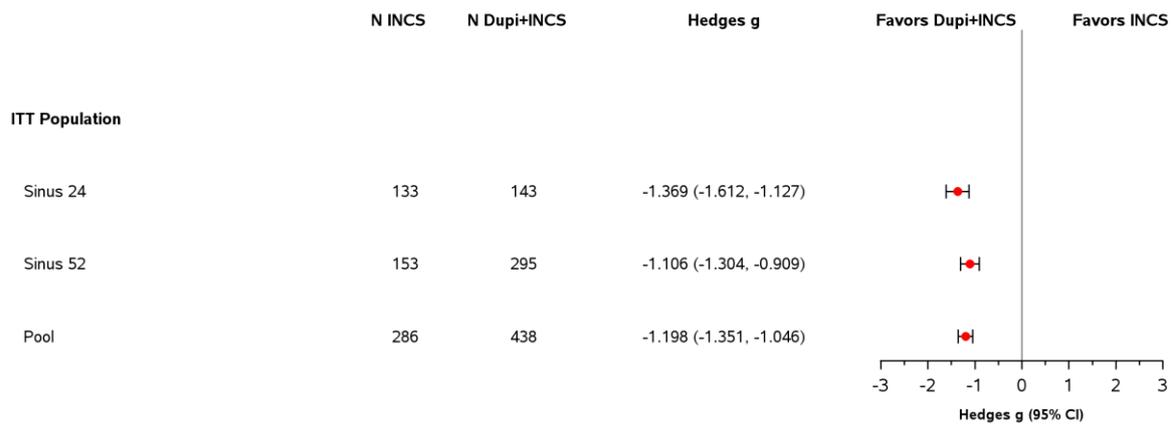


Abbildung 4-15: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Veränderung des TSS zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-14 und Abbildung 4-15). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verbesserung der im TSS zusammengefassten krankheitsspezifischen Symptome NC, Verlust des Geruchssinns und Rhinorrhoe um einen klinisch relevanten Effekt mit großer Effektstärke handelt (Hedges' g [95 % KI]: -1,198 [-1,351; -1,046]).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.2.7 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ im TSS

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ im TSS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]; p-Wert ^c RR [95 % KI]; p-Wert ^d RD in % [95 % KI]; p-Wert ^d
SINUS-24					
24 Wochen	143	102 (71,3)	133	32 (24,1)	8,076 [4,656; 14,009]; < 0,0001 3,008 [2,188; 4,136]; < 0,0001 47,405 [37,049; 57,761]; < 0,0001
SINUS-52					
24 Wochen	295	196 (66,4)	153	29 (19,0)	8,418 [5,217; 13,584]; < 0,0001 3,559 [2,540; 4,986]; < 0,0001 46,965 [38,631; 55,300]; < 0,0001
52 Wochen	150	104 (69,3)	153	28 (18,3)	9,745 [5,626; 16,879]; < 0,0001 3,911 [2,753; 5,556]; < 0,0001 51,142 [41,536; 60,749]; < 0,0001
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Odds Ratio berechnet mittels Mantel-Haenszel-Schätzer. Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test untersuchte den Zusammenhang zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS vs. INCS) und ist stratifiziert nach Asthma/NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder).</p> <p>d: Risk Ratio and Risikodifferenz berechnet mittels SAS Prozedur GLIMMIX mit Behandlungsgruppe sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen.</p> <p>Werte, die nach NNH-OP beobachtet wurden, wurden als fehlend deklariert und die imputierten kontinuierlichen Werte zur Bestimmung des Responder-Status verwendet. Bei anderen fehlenden Werten wurden die Patienten als Non-Responder gewertet.</p> <p>*Nur für SINUS-52 zutreffend.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Responder; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; TSS: Total symptom Score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>					

SINUS-24

Zu Woche 24 erreichen 71,3 % der Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS eine als minimale klinisch relevante Änderung definierte Verbesserung des TSS von $\geq 2,67$ und im Kontrollarm 24,1 % der Patienten (siehe Tabelle 4-35). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Zu Woche 24 erreichen 66,4 % der Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS eine Verbesserung des TSS von $\geq 2,67$ und im Kontrollarm 19,0 % der Patienten. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erreichen 69,3 % der Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS eine Verbesserung des TSS von $\geq 2,67$ und im Kontrollarm 18,3 % der Patienten. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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.

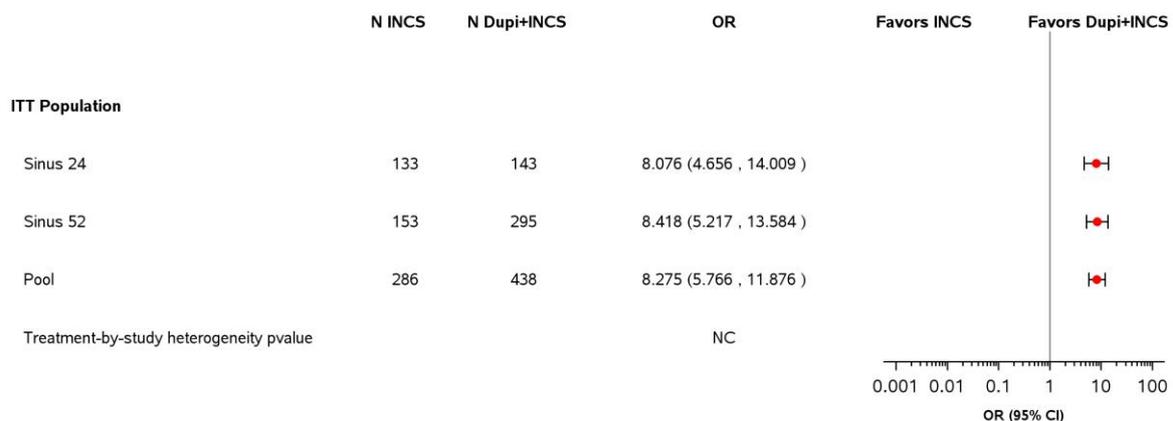


Abbildung 4-16: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ im TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

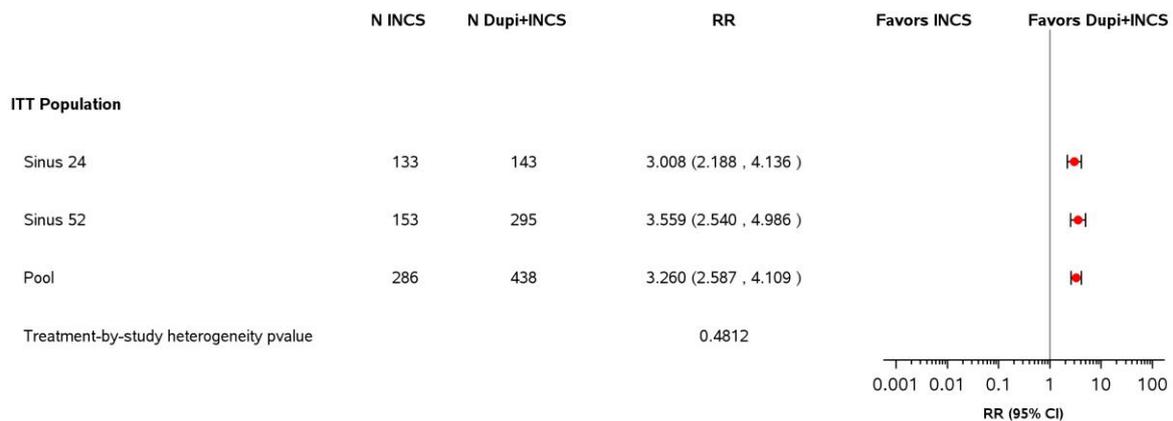


Abbildung 4-17: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ im TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

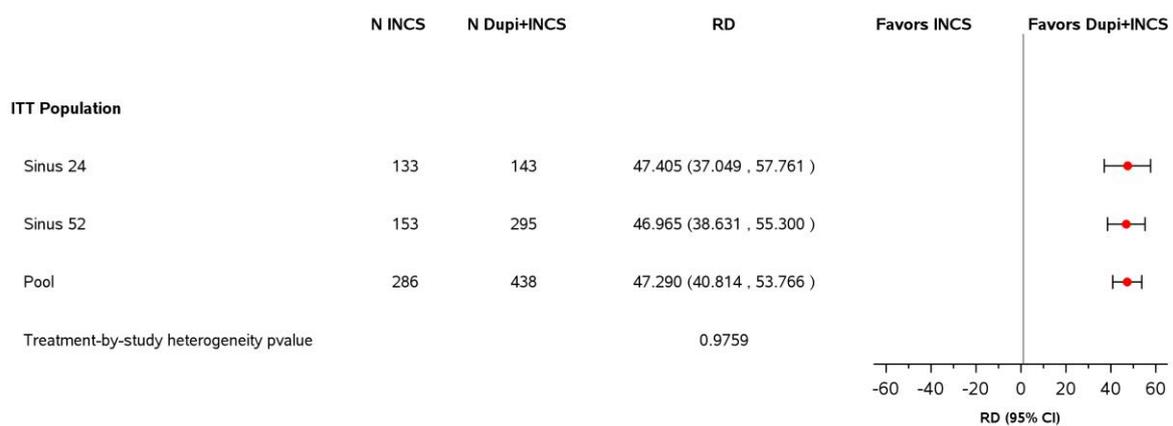


Abbildung 4-18: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ im TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zeigt für den Anteil der Patienten mit einer als minimale klinisch relevante Änderung definierten Verbesserung des TSS von $\geq 2,67$ nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-16 bis Abbildung 4-18). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR: [95 % KI]: 3,260 [2,587; 4,109]; $p < 0,0001$).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: SNOT-22 – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des SNOT-22

Studie	Operationalisierung
SINUS-24	<p>Der SNOT-22 besteht aus 22 Fragen zu rhinosinuitisspezifischen Symptomen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der SNOT-22 wird von den Patienten selbstständig ausgefüllt. Die Patienten werden gebeten, die Fragen mit Bezug auf die vergangenen 14 Tage zu beantworten, wobei sowohl die Schwere der Symptome als auch die Häufigkeit des Auftretens berücksichtigt werden sollen.</p> <p>Jede Frage wird auf einer Skala von 0 (keine Probleme) bis 5 (schlimmstmögliche Probleme) beantwortet. Der Gesamtscore des SNOT-22 von 0 bis 110 entspricht der Summe der Einzelscores, wobei ein niedrigerer Wert einem besseren Gesundheitszustand bzw. einer besseren Lebensqualität entspricht. Eine Abnahme des Wertes spiegelt demnach eine Verbesserung des Gesundheitszustandes bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Eine Änderung des Gesamtscores von $\geq 8,9$ Punkten wird als minimale klinisch relevante Änderung (MCID) eingestuft [17].</p> <p><u>Der SNOT-22 umfasst die folgenden Items:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Drang zum Schnäuzen 2. Verstopfte Nase 3. Niesen 4. Laufende Nase 5. Husten 6. Postnasale Sekretion 7. Dickes Nasensekret 8. Druck auf dem Ohr 9. Schwindelgefühl 10. Ohrenscherzen 11. Schmerzen oder Druckgefühl im Gesicht 12. Verminderter Geruchs-/Geschmackssinn 13. Probleme beim Einschlafen 14. Nächtliches Aufwachen 15. Kein erholsamer Schlaf 16. Müdigkeit beim Aufwachen 17. Erschöpfung 18. Verminderte Produktivität 19. Verminderte Konzentrationsfähigkeit 20. Frustration/Unruhe/Reizbarkeit 21. Traurigkeit 22. Verlegenheit <p>Items 2 bis 8 und 10 bis 12 bilden rhinosinuitisspezifische Symptome ab, Items 9 und 13 bis 22 die Auswirkungen der Erkrankung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ab [20]. Im Dossier wird daher ergänzend zu den Ergebnissen des Gesamtscores die Veränderung in den einzelnen Items in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität dargestellt.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores (Items 1 bis 22) zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline

	<ul style="list-style-type: none"> • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ Punkten im SNOT-22 zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Veränderung in den einzelnen SNOT-22 Items zu Symptomen (Items 1 bis 8 und 10 bis 12) zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline
SINUS-52	<p>Operationalisierung analog zur Studie SINUS-24</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores (Items 1 bis 22) zu Woche 24 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ Punkten im SNOT-22 zu Woche 24 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Veränderung in den einzelnen SNOT-22 Items zu Symptomen/Gesundheitszustand (Items 1 bis 8 und 10 bis 12) zu Woche 24 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den SNOT-22 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
SINUS-24	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SINUS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studien SINUS-24 und SINUS-52 ist niedrig. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquoten für den SNOT-22 zu Woche 24 bzw. Woche 52 sind mit über 84 %, bezogen auf die ITT-Population, hoch. Der Unterschied zwischen den Gruppen beträgt jeweils maximal 13 % (siehe Anhang 4-I). Die Ergebnisse des Endpunkts SNOT-22 wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.3.1 Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SNOT-22	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
SINUS-24												
24 Wochen	137	48,00 (20,16)	135	18,10 (14,24)	-30,77 (1,48)	131	50,87 (20,22)	126	39,25 (22,31)	-10,12 (1,55)	-20,66 [-24,54; -16,77] < 0,0001	-1,283 [-1,524; -1,041]
SINUS-52												
24 Wochen	292	51,02 (20,37)	281	22,49 (16,77)	-28,84 (1,20)	152	53,48 (21,85)	141	39,07 (21,37)	-12,49 (1,52)	-16,35 [-19,69; -13,02] < 0,0001	-0,982 [-1,182; -0,781]
52 Wochen	147	50,16 (19,72)	143	19,71 (17,80)	-31,26 (1,52)	152	53,48 (21,85)	135	39,06 (21,52)	-13,04 (1,53)	-18,22 [-22,06; -14,38] < 0,0001	-0,972 [-1,204; -0,740]
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS; INCS) sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein); NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen. Werte, die nach SCS-Notfalltherapie beobachtet wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Werte nach NNH-OP wurden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOCF) ersetzt; andere fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>*Nur für SINUS-52 zutreffend.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EOT: End of Treatment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test</p>												

SINUS-24

Zu Woche 24 erreichen Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores um -30,77 und im Kontrollarm eine Verbesserung von -10,12 (Tabelle 4-38). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Zu Woche 24 erreichen Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores von -28,84 und im Kontrollarm eine Verbesserung von -12,49. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erreichen die Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores von -31,26 und von -13,04 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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

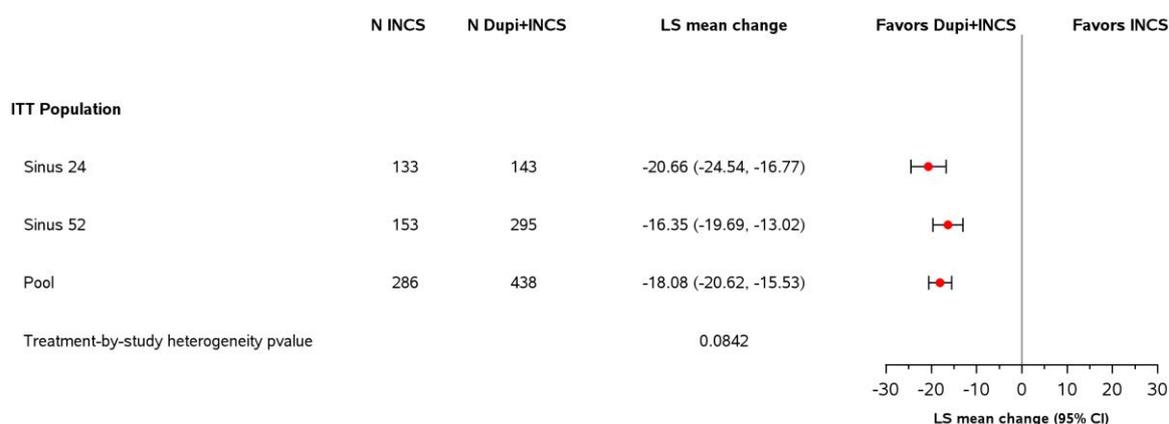


Abbildung 4-19: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

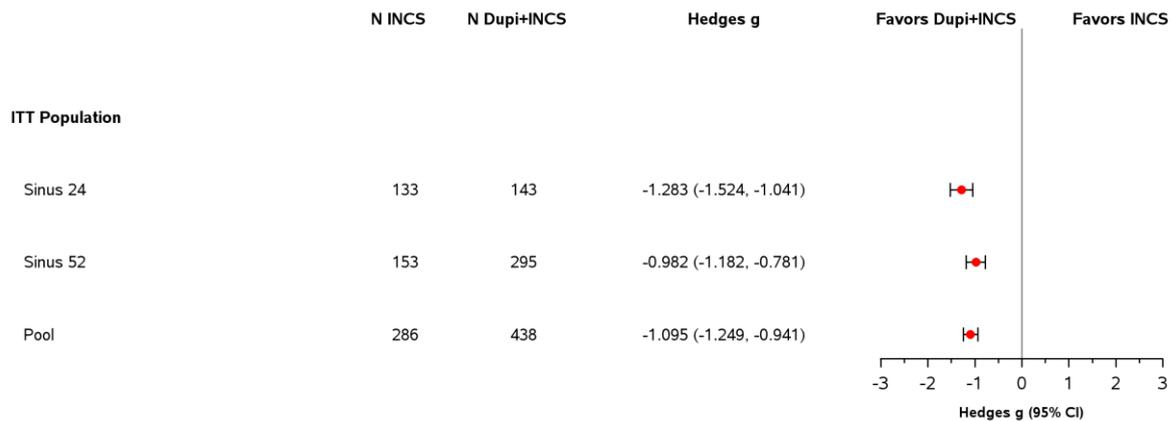


Abbildung 4-20: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-19 und Abbildung 4-20). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptome sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels SNOT-22-Gesamtscore um einen klinisch relevanten Effekt mit großer Effektstärke handelt (Hedges' g [95 % KI]: -1,095 [-1,249; -0,941]).

4.3.1.3.1.3.2 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ im SNOT-22-Gesamtscore

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ im SNOT-22-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a		Behandlungseffekt OR [95 % KI]; p-Wert ^c RR [95 % KI]; p-Wert ^d RD in % [95 % KI]; p-Wert ^d
	N	n (%)	N	n (%)	
SINUS-24					
24 Wochen	143	116 (81,1)	133	71 (53,4)	3,677 [2,132; 6,341]; < 0,0001 1,525 [1,277; 1,821]; < 0,0001 27,885 [17,239; 38,530]; < 0,0001
SINUS-52					
24 Wochen	295	233 (79,0)	153	82 (53,6)	3,148 [2,063; 4,803]; < 0,0001 1,477 [1,258; 1,734]; < 0,0001 25,208 [15,980; 34,437]; < 0,0001
52 Wochen	150	128 (85,3)	153	83 (54,2)	4,844 [2,760; 8,501]; < 0,0001 1,507 [1,276; 1,778]; < 0,0001 29,009 [19,086; 38,932]; < 0,0001
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Odds Ratio berechnet mittels Mantel-Haenszel-Schätzer. Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test untersuchte den Zusammenhang zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS vs. INCS) und ist stratifiziert nach Asthma/NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder).</p> <p>d: Risk Ratio and Risikodifferenz berechnet mittels SAS Prozedur GLIMMIX mit Behandlungsgruppe sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen.</p> <p>Werte, die nach NNH-OP beobachtet wurden, wurden als fehlend deklariert und die imputierten kontinuierlichen Werte zur Bestimmung des Responder-Status verwendet. Bei anderen fehlenden Werten wurden die Patienten als Non-Responder gewertet.</p> <p>*Nur für SINUS-52 zutreffend.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Responder; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>					

SINUS-24

Zu Woche 24 erreichen 81,1 % der Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS eine als minimale klinisch relevante Änderung definierte Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores von $\geq 8,9$ und im Kontrollarm 53,4 % der Patienten (siehe Tabelle 4-39). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Zu Woche 24 erreichen 79,0 % der Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS eine Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores von $\geq 8,9$ und im Kontrollarm 53,6 % der Patienten. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erreichen 85,3 % der Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS eine Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores von $\geq 8,9$ und im Kontrollarm 54,2 % der Patienten. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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

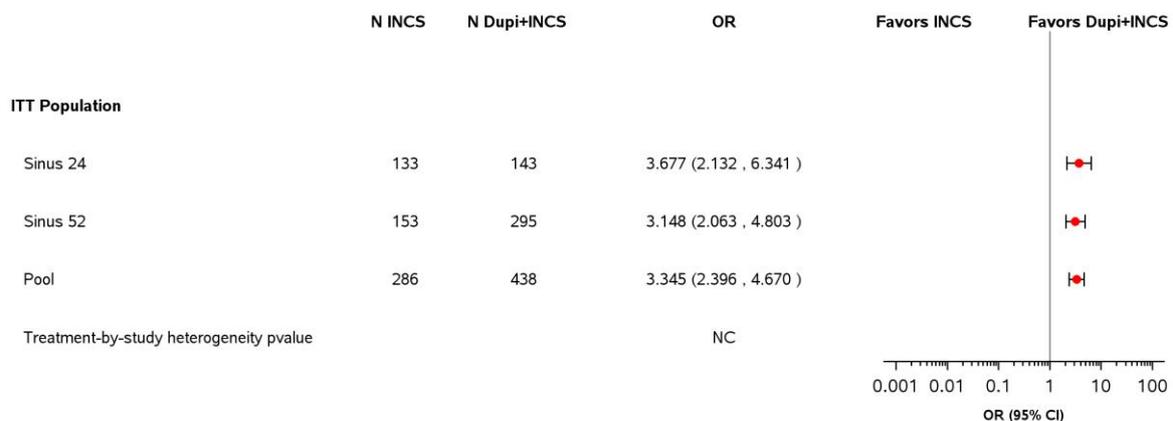


Abbildung 4-21: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ im SNOT-22-Gesamtscore in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

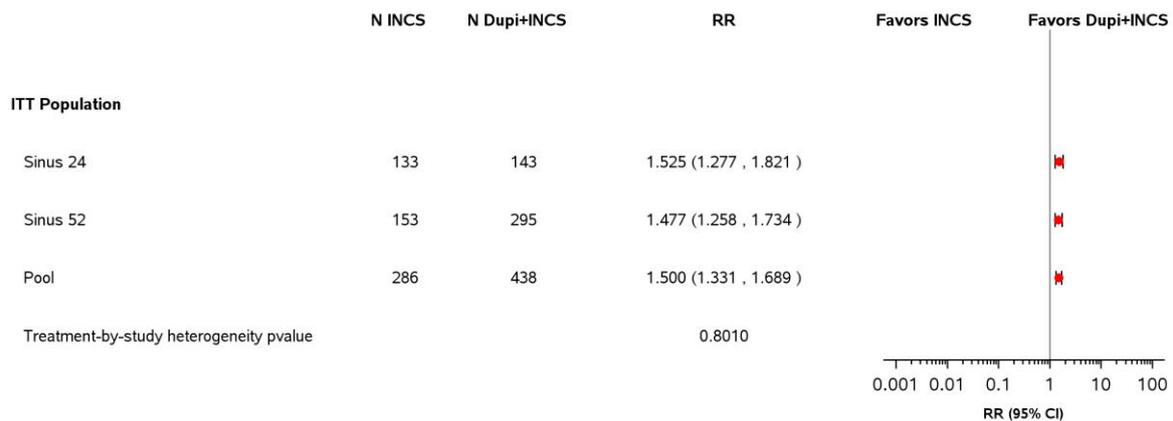


Abbildung 4-22: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ im SNOT-22-Gesamtscore in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

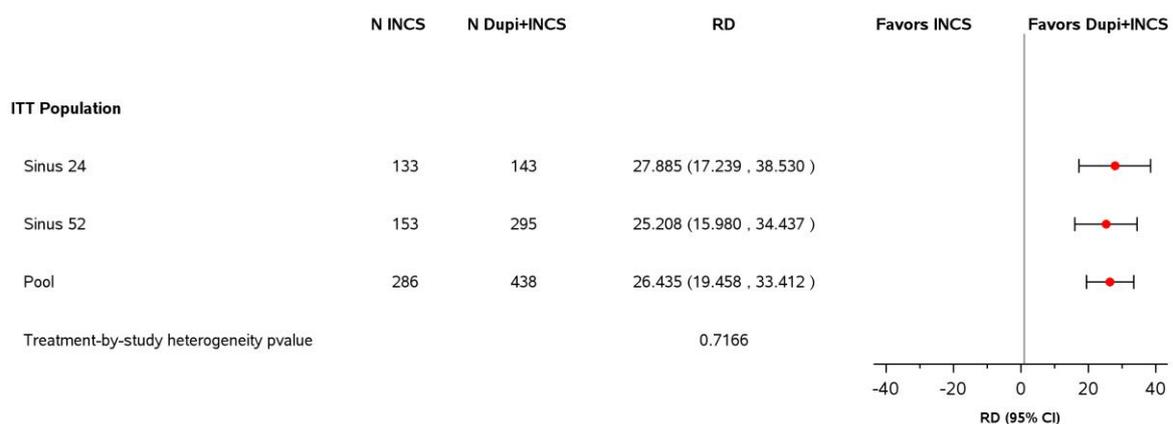


Abbildung 4-23: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ im SNOT-22-Gesamtscore in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zeigt für den Anteil der Patienten mit einer als minimale klinisch relevante Änderung definierten Verbesserung des SNOT-22-Gesamtscores von $\geq 8,9$ nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-21 bis Abbildung 4-23). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR: [95 % KI]: 1,500 [1,331; 1,689]; $p < 0,0001$).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.1.3.3 Veränderung der einzelnen SNOT-22-Items zu Symptomen im Vergleich zu Baseline

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Veränderung der SNOT-22-Items zu Symptomen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SNOT-22	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Drang zum Schnäuzen												
SINUS-24												
24 Wochen	137	3,27 (1,07)	135	1,27 (1,03)	-2,08 (0,10)	131	3,50 (1,05)	126	2,75 (1,33)	-0,69 (0,11)	-1,39 [-1,66; -1,13] < 0,0001	-1,272 [-1,514; -1,030]
SINUS-52												
24 Wochen	292	3,40 (1,15)	281	1,47 (1,26)	-1,80 (0,09)	152	3,28 (1,20)	141	2,57 (1,25)	-0,65 (0,11)	-1,15 [-1,40; -0,91] < 0,0001	-0,937 [-1,139; -0,736]
52 Wochen	147	3,39 (1,08)	143	1,17 (1,17)	-2,15 (0,11)	152	3,28 (1,20)	135	2,62 (1,37)	-0,66 (0,11)	-1,49 [-1,77; -1,21] < 0,0001	-0,932 [-1,165; -0,699]
Verstopfte Nase												
SINUS-24												
24 Wochen	137	3,58 (1,02)	135	1,24 (1,14)	-2,37 (0,11)	131	3,82 (1,00)	126	2,88 (1,41)	-0,82 (0,11)	-1,56 [-1,84; -1,27] < 0,0001	-1,310 [-1,553; -1,068]
SINUS-52												
24 Wochen	292	3,79 (0,96)	281	1,40 (1,28)	-2,34 (0,09)	152	3,75 (0,94)	141	2,79 (1,31)	-0,93 (0,12)	-1,40 [-1,66; -1,15] < 0,0001	-1,112 [-1,312; -0,911]
52 Wochen	147	3,77 (0,99)	143	1,31 (1,27)	-2,44 (0,12)	152	3,75 (0,94)	135	2,76 (1,48)	-0,99 (0,12)	-1,44 [-1,75; -1,14]	-1,051 [-1,283; -0,818]

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

SNOT-22	Dupilumab Q2W + INCS^{a,b}					INCS^a					Behandlungseffekt	
Studie	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)^c	MWD [95 % KI]^c p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
											< 0,0001	
Niesen												
SINUS-24												
24 Wochen	137	1,98 (1,29)	135	0,84 (0,91)	-1,20 (0,09)	131	2,21 (1,32)	126	1,52 (1,26)	-0,56 (0,10)	-0,64 [-0,88; -0,39] < 0,0001	-0,633 [-0,875; -0,391]
SINUS-52												
24 Wochen	292	2,22 (1,23)	281	1,07 (1,09)	-1,22 (0,07)	152	2,39 (1,23)	141	1,45 (1,17)	-0,86 (0,10)	-0,35 [-0,56; -0,14] 0,0009	-0,342 [-0,544; -0,139]
52 Wochen	147	2,21 (1,24)	143	0,87 (0,96)	-1,42 (0,09)	152	2,39 (1,23)	135	1,59 (1,24)	-0,76 (0,10)	-0,66 [-0,90; -0,42] < 0,0001	-0,440 [-0,674; -0,207]
Laufende Nase												
SINUS-24												
24 Wochen	137	2,85 (1,10)	135	1,08 (1,01)	-1,85 (0,10)	131	3,22 (1,15)	126	2,37 (1,41)	-0,69 (0,11)	-1,16 [-1,43; -0,89] < 0,0001	-1,039 [-1,283; -0,795]
SINUS-52												
24 Wochen	292	3,16 (1,21)	281	1,22 (1,19)	-1,81 (0,09)	152	3,01 (1,28)	141	2,24 (1,35)	-0,74 (0,11)	-1,07 [-1,32; -0,83] < 0,0001	-0,884 [-1,085; -0,682]
52 Wochen	147	3,10 (1,19)	143	1,00 (1,10)	-2,09 (0,10)	152	3,01 (1,28)	135	2,21 (1,34)	-0,86 (0,11)	-1,23 [-1,49; -0,96] < 0,0001	-0,910 [-1,142; -0,677]

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

STUDIEN-22	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Husten												
SINUS-24												
24 Wochen	137	1,77 (1,37)	135	0,81 (1,12)	-1,07 (0,11)	131	2,11 (1,42)	126	1,61 (1,39)	-0,34 (0,11)	-0,73 [-1,01; -0,45] < 0,0001	-0,627 [-0,869; -0,384]
SINUS-52												
24 Wochen	292	1,93 (1,37)	281	1,00 (1,23)	-0,89 (0,09)	152	1,87 (1,42)	141	1,45 (1,31)	-0,41 (0,11)	-0,48 [-0,73; -0,24] < 0,0001	-0,402 [-0,604; -0,200]
52 Wochen	147	1,91 (1,36)	143	0,85 (1,09)	-1,11 (0,10)	152	1,87 (1,42)	135	1,36 (1,26)	-0,58 (0,10)	-0,52 [-0,78; -0,27] < 0,0001	-0,410 [-0,644; -0,177]
Postnasale Sekretion												
SINUS-24												
24 Wochen	137	2,82 (1,18)	135	1,38 (1,16)	-1,52 (0,10)	131	3,12 (1,20)	126	2,29 (1,34)	-0,72 (0,11)	-0,81 [-1,07; -0,54] < 0,0001	-0,734 [-0,977; -0,491]
SINUS-52												
24 Wochen	292	3,00 (1,31)	281	1,37 (1,26)	-1,57 (0,08)	152	2,95 (1,32)	141	2,15 (1,41)	-0,75 (0,11)	-0,82 [-1,06; -0,58] < 0,0001	-0,692 [-0,893; -0,492]
52 Wochen	147	2,96 (1,32)	143	1,13 (1,16)	-1,85 (0,11)	152	2,95 (1,32)	135	2,22 (1,48)	-0,76 (0,11)	-1,09 [-1,37; -0,82] < 0,0001	-0,683 [-0,915; -0,450]

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

STUDIEN-22	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Dickes Nasensekret												
SINUS-24												
24 Wochen	137	2,96 (1,26)	135	0,90 (1,06)	-2,12 (0,11)	131	3,18 (1,34)	126	2,43 (1,48)	-0,65 (0,11)	-1,47 [-1,75; -1,19] < 0,0001	-1,277 [-1,518; -1,035]
SINUS-52												
24 Wochen	292	3,09 (1,30)	281	1,04 (1,19)	-1,98 (0,09)	152	2,94 (1,36)	141	2,26 (1,38)	-0,71 (0,11)	-1,27 [-1,52; -1,02] < 0,0001	-1,036 [-1,238; -0,835]
52 Wochen	147	3,14 (1,26)	143	0,83 (1,17)	-2,20 (0,11)	152	2,94 (1,36)	135	2,30 (1,59)	-0,69 (0,12)	-1,51 [-1,80; -1,22] < 0,0001	-1,028 [-1,262; -0,795]
Druck auf dem Ohr												
SINUS-24												
24 Wochen	137	1,80 (1,57)	135	0,55 (0,90)	-1,28 (0,10)	131	2,03 (1,62)	126	1,45 (1,57)	-0,40 (0,11)	-0,88 [-1,15; -0,61] < 0,0001	-0,788 [-1,030; -0,547]
SINUS-52												
24 Wochen	292	1,96 (1,55)	281	0,72 (1,05)	-1,27 (0,08)	152	2,12 (1,91)	141	1,57 (1,55)	-0,44 (0,11)	-0,83 [-1,06; -0,60] < 0,0001	-0,723 [-0,924; -0,522]
52 Wochen	147	1,92 (1,57)	143	0,69 (1,06)	-1,23 (0,10)	152	2,12 (1,91)	135	1,63 (1,56)	-0,35 (0,10)	-0,88 [-1,14; -0,62] < 0,0001	-0,651 [-0,884; -0,418]

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

STUDIENOTIZ	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Ohrenschmerzen												
SINUS-24												
24 Wochen	137	0,77 (1,14)	135	0,23 (0,62)	-0,54 (0,07)	131	0,81 (1,23)	126	0,73 (1,20)	0,01 (0,08)	-0,55 [-0,74; -0,35] < 0,0001	-0,676 [-0,917; -0,434]
SINUS-52												
24 Wochen	292	0,89 (1,23)	281	0,34 (0,75)	-0,60 (0,06)	152	1,04 (1,42)	141	0,72 (1,26)	-0,26 (0,08)	-0,34 [-0,52; -0,16] 0,0002	-0,385 [-0,587; -0,183]
52 Wochen	147	0,84 (1,18)	143	0,34 (0,70)	-0,61 (0,08)	152	1,04 (1,42)	135	0,78 (1,27)	-0,22 (0,08)	-0,38 [-0,59; -0,18] 0,0003	-0,370 [-0,604; -0,135]
Schmerzen oder Druckgefühl im Gesichtsbereich												
SINUS-24												
24 Wochen	137	1,34 (1,37)	135	0,39 (0,76)	-0,94 (0,09)	131	1,34 (1,51)	126	1,02 (1,37)	-0,25 (0,10)	-0,69 [-0,93; -0,45] < 0,0001	-0,691 [-0,932; -0,450]
SINUS-52												
24 Wochen	292	1,62 (1,56)	281	0,56 (0,93)	-1,10 (0,07)	152	1,81 (1,73)	141	1,16 (1,46)	-0,55 (0,09)	-0,54 [-0,74; -0,34] < 0,0001	-0,543 [-0,744; -0,341]
52 Wochen	147	1,59 (1,54)	143	0,55 (0,96)	-1,09 (0,09)	152	1,81 (1,73)	135	1,23 (1,43)	-0,50 (0,09)	-0,59 [-0,82; -0,36] < 0,0001	-0,541 [-0,774; -0,307]

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

SNOT-22	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Verminderter Geruchs-/Geschmackssinn												
SINUS-24												
24 Wochen	137	4,21 (1,22)	135	1,75 (1,58)	-2,59 (0,13)	131	4,30 (1,22)	126	3,85 (1,45)	-0,53 (0,13)	-2,06 [-2,39; -1,73] < 0,0001	-1,495 [-1,736; -1,254]
SINUS-52												
24 Wochen	292	4,28 (1,10)	281	1,80 (1,58)	-2,50 (0,11)	152	4,30 (1,20)	141	3,62 (1,62)	-0,70 (0,14)	-1,81 [-2,10; -1,51] < 0,0001	-1,215 [-1,415; -1,014]
52 Wochen	147	4,36 (0,89)	143	1,59 (1,61)	-2,75 (0,13)	152	4,30 (1,20)	135	3,74 (1,51)	-0,57 (0,14)	-2,18 [-2,52; -1,84] < 0,0001	-1,219 [-1,451; -0,987]
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS; INCS) sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein); NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen. Werte, die nach SCS-Notfalltherapie beobachtet wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Werte nach NNH-OP wurden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOCF) ersetzt; andere fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>*Nur für SINUS-52 zutreffend.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EOT: End of Treatment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test</p>												

SINUS-24

Die Ergebnisse für die Veränderung in den einzelnen Items des SNOT-22, die Symptome der CRSwNP abbilden (siehe Tabelle 4-40), sind konsistent mit den Ergebnissen des Gesamtscores sowie mit den entsprechenden Ergebnissen des Symptomtagebuchs (NC, Verlust des Geruchssinns und Rhinorrhoe). So zeigt sich zu Woche 24 für alle Items ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Die Ergebnisse für die Veränderung in den einzelnen Items des SNOT-22, die Symptome der CRSwNP abbilden, sind konsistent mit den Ergebnissen des Gesamtscores sowie mit den entsprechenden Ergebnissen des Symptomtagebuchs (NC, Verlust des Geruchssinns und Rhinorrhoe). So zeigt sich zu Woche 24 für alle Items ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Für die meisten Items besteht ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied. Lediglich für die Items „Niesen“, „Husten“ und „Ohrenschmerzen“ kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich liegt, da das 95 % KI zu Hedges' g den Wert -0,2 nicht ausschließt.

Zu Woche 52 ist für alle Items ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Für die meisten Items besteht ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied. Lediglich für die Items „Husten“ und „Ohrenschmerzen“ kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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.

Die IPD-Meta-Analyse zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage. Die Einzelstudienresultate zeigen für alle einzelnen Items jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse für alle einzelnen Items jeweils einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab, für alle einzelnen Items ist dieser Unterschied klinisch relevant.

Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Veränderung in den einzelnen Items des SNOT-22 zu Symptomen der CRSwNP werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab herangezogen, sind jedoch ergänzend in Anhang 4-G des Dossiers dargestellt. Der Zusatznutzen für die Ergebnisse des SNOT-22 wird anhand der Veränderung des Gesamtscores sowie dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Gesamtscore um $\geq 8,9$ Punkte bewertet.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: UPSIT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des UPSIT

Studie	Operationalisierung
SINUS-24	<p>Der University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) ist ein olfaktorischer Test, der aus 40 Duftstoffen besteht und nach dem Kratz-und-Riech-Prinzip aufgebaut ist. Zu jedem Duftstoff gehört eine Multiple-Choice-Frage mit vier alternativen Antwortmöglichkeiten zur Beschreibung des Geruchs, aus denen der Patient eine Antwort auswählt. Daraus ergibt sich ein Score von 0 bis maximal 40 möglichen richtigen Antworten, wobei ein geringer Score einer stärkeren Beeinträchtigung der Riechfähigkeit entspricht. 35–40 Punkte entsprechen einem normalen Riechvermögen (Normosmie), 31–35 Punkte einer leichten Hyposmie, 26–30 Punkte einer mittelschweren Hyposmie, 19–25 Punkte einer schweren Hyposmie und 0–18 Punkte einem kompletten Verlust des Riechvermögens (Anosmie).</p> <p>Um sicherzustellen, dass Patienten mit den im Test eingesetzten Duftstoffen und Antwortmöglichkeiten aus ihrem Alltag vertraut waren, fanden in den hier dargestellten Studien kulturell adaptierte Versionen des UPSIT Anwendung.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des UPSIT-Scores zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Anosmie (UPSIT ≤ 18) zu Baseline, die zu Woche 24 keine Anosmie aufweisen (UPSIT > 18)
SINUS-52	<p>Operationalisierung analog zur Studie SINUS-24</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des UPSIT zu Woche 24 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Anosmie (UPSIT ≤ 18) zu Baseline, die zu Woche 24 bzw. 52 keine Anosmie aufweisen (UPSIT > 18)

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den UPSIT 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
SINUS-24	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SINUS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studien SINUS-24 und SINUS-52 ist niedrig. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquoten für den UPSIT zu Woche 24 bzw. Woche 52 sind mit über 83 %, bezogen auf die ITT-Population, hoch. Der Unterschied zwischen den Gruppen beträgt jeweils weniger als 11 % (siehe Anhang 4-I). Die Ergebnisse des Endpunkts UPSIT wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Für die Responder-Analyse (Anteil der Patienten mit UPSIT ≤ 18 zu Baseline und > 18 zu Woche 24 bzw. 52) bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung, als dass diese Analyse nicht a priori im Studienprotokoll geplant war. Die posthoc-Auswertung soll eine quantitative Aussage zu einem vom G-BA als patientenrelevant erachteten Endpunkt [5] ermöglichen. Für die Auswertung wurden objektive Kriterien herangezogen. So lehnt die Responder-Analyse an die präspezifizierte Untersuchung des Anteils der Patienten mit Anosmie an. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird somit als niedrig eingestuft.

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

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

4.3.1.3.1.4.1 Veränderung des UPSIT-Scores

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Veränderung des UPSIT-Scores im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UPSIT	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
SINUS-24												
24 Wochen	140	14,68 (8,66)	138	25,66 (9,19)	11,43 (0,66)	133	14,44 (8,31)	128	15,13 (8,46)	1,16 (0,70)	10,27 [8,52; 12,02] < 0,0001	1,405 [1,165; 1,644]
SINUS-52												
24 Wochen	287	13,53 (7,88)	279	24,50 (8,75)	10,30 (0,54)	150	13,78 (8,31)	140	14,25 (7,93)	0,05 (0,69)	10,25 [8,74; 11,76] < 0,0001	1,358 [1,157; 1,558]
52 Wochen	145	13,46 (8,20)	136	25,24 (8,32)	10,64 (0,68)	150	13,78 (8,31)	133	14,43 (8,41)	0,15 (0,67)	10,49 [8,81; 12,18] < 0,0001	1,401 [1,170; 1,631]
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS; INCS) sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein); NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen. Werte, die nach SCS-Notfalltherapie beobachtet wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Werte nach NNH-OP wurden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOCF) ersetzt; andere fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>*Nur für SINUS-52 zutreffend.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EOT: End of Treatment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test</p>												

SINUS-24

Zu Woche 24 erreichen Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des UPSIT-Scores von 11,43 und im Kontrollarm eine Verbesserung von 1,16 (siehe Tabelle 4-43). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Zu Woche 24 erreichen Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des UPSIT-Scores von 10,30 und im Kontrollarm eine Verbesserung von 0,05. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erreichen die Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des UPSIT-Scores von 10,64 und von 0,15 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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

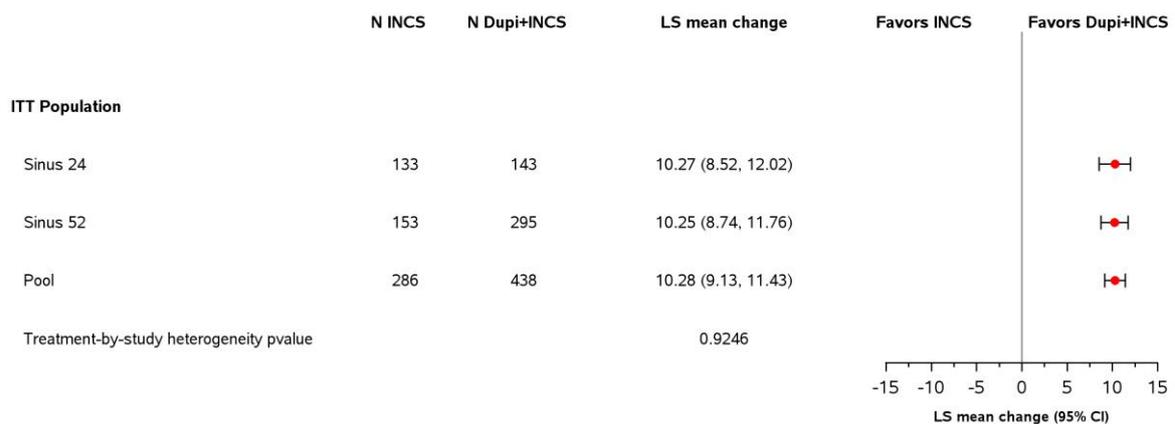


Abbildung 4-24: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des UPSIT-Scores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

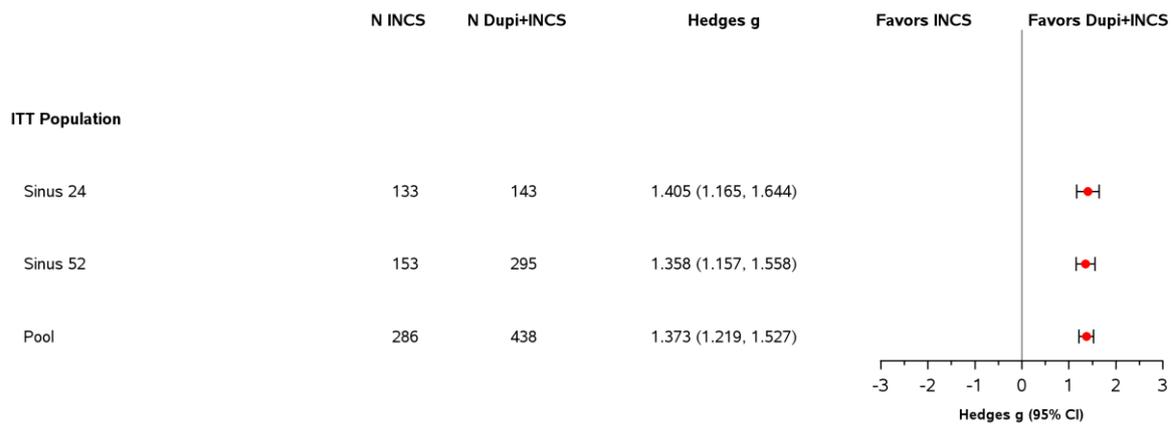


Abbildung 4-25: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des UPSIT-Scores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Veränderung des UPSIT-Scores zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-24 und Abbildung 4-25). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verbesserung des Riechvermögens gemessen mithilfe des UPSIT-Scores um einen klinisch relevanten Effekt mit großer Effektstärke handelt (Hedges' g [95% KI]: 1,373 [1,219; 1,527]).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4.2 Anteil der Patienten mit Anosmie zu Baseline (UPSIT \leq 18), die zu Woche 24 bzw. 52 keine Anosmie aufweisen (UPSIT $>$ 18)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Anteil der UPSIT-Responder zu Woche 24 bzw. Woche 52 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UPSIT Responder ^a	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a		Behandlungseffekt
Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]; p-Wert ^c RR [95 % KI]; p-Wert ^d RD in % [95 % KI]; p-Wert ^d
SINUS-24					
24 Wochen	104	71 (68,3)	104	9 (8,7)	27,987 [11,409; 68,657]; $<$ 0,0001 7,951 [4,189; 15,090]; $<$ 0,0001 60,628 [50,043; 71,213]; $<$ 0,0001
SINUS-52					
24 Wochen	228	147 (64,5)	115	11 (9,6)	18,475 [8,990; 37,968]; $<$ 0,0001 6,726 [3,799; 11,909]; $<$ 0,0001 55,811 [47,293; 64,329]; $<$ 0,0001
52 Wochen	114	77 (67,5)	115	9 (7,8)	22,586 [9,732; 52,414]; $<$ 0,0001 8,372 [4,395; 15,945]; $<$ 0,0001 61,639 [50,477; 72,801]; $<$ 0,0001

a: UPSIT-Responder definiert als Patienten mit UPSIT \leq 18 (Anosmie) zu Baseline und UPSIT $>$ 18 (keine Anosmie) zu Woche 24 bzw. 52
b: Mometasonfuroat
c: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).
c: Odds Ratio berechnet mittels Mantel-Haenszel-Schätzer. Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test untersuchte den Zusammenhang zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS vs. INCS) und ist stratifiziert nach Asthma/NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder).
d: Risk Ratio and Risikodifferenz berechnet mittels SAS Prozedur GLIMMIX mit Behandlungsgruppe sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen.
Werte, die nach NNH-OP beobachtet wurden, wurden als fehlend deklariert und die imputierten kontinuierlichen Werte zur Bestimmung des Responder-Status verwendet. Bei anderen fehlenden Werten wurden die Patienten als Non-Responder gewertet.
*Nur für SINUS-52 zutreffend.
INCS: Intranasale Kortikosteroide; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test

SINUS-24

In der Gruppe der Patienten mit Anosmie zu Baseline, definiert als UPSIT-Score \leq 18, erreichen 68,3 % der Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS zu Woche 24 einen UPSIT-Score $>$ 18 und weisen demnach keine Anosmie mehr auf. Im Kontrollarm weisen 8,7 % der Patienten mit Anosmie zu Baseline zu Woche 24 keine Anosmie mehr auf (siehe Tabelle 4-44). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

In der Gruppe der Patienten mit Anosmie zu Baseline (UPSIT-Score ≤ 18) weisen zu Woche 24 im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS 64,5 % der Patienten und im Kontrollarm 9,6 % der Patienten keine Anosmie mehr auf (UPSIT-Score > 18). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier weisen in der Gruppe der Patienten mit Anosmie zu Baseline 67,5 % der Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS keine Anosmie mehr auf und im Kontrollarm 7,8 % der Patienten. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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

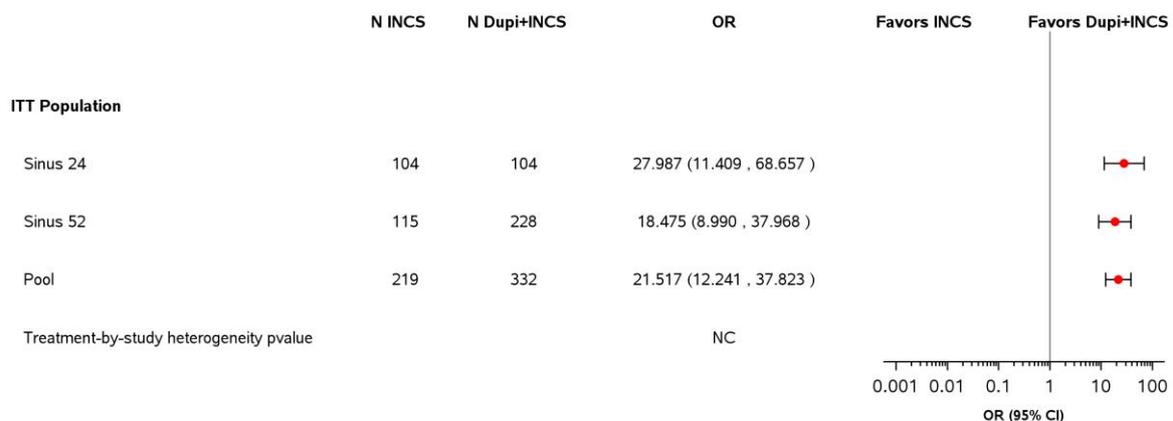


Abbildung 4-26: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der UPSIT-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

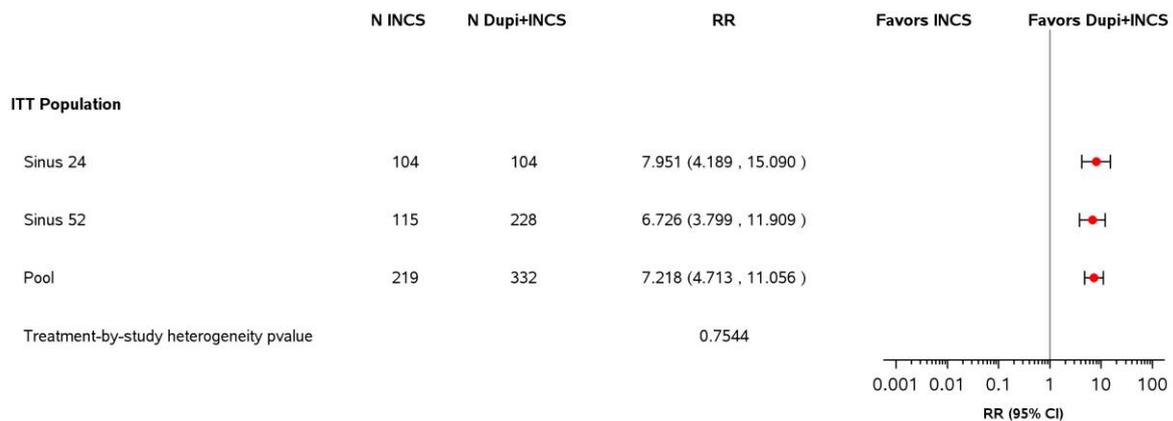


Abbildung 4-27: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der UPSIT-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

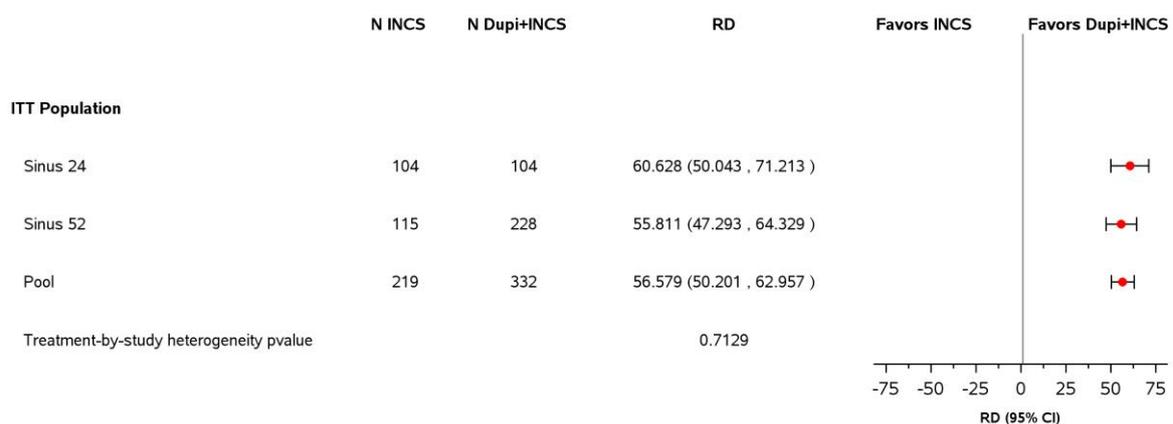


Abbildung 4-28: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der UPSIT-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zeigt für den Anteil der Patienten mit Anosmie zu Baseline (UPSIT-Score ≤ 18), die nach 24 Wochen keine Anosmie mehr aufweisen, bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-26 bis Abbildung 4-28). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR: [95 % KI]: 7,218 [4,713; 11,056]; $p < 0,0001$).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: VAS Rhinosinusitis

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung der VAS Rhinosinusitis

Studie	Operationalisierung
SINUS-24	<p>Zur Erhebung der allgemeinen Symptomschwere mithilfe der VAS Rhinosinusitis wurden die Patienten gebeten, auf einer 10 cm visuellen Analogskala anzugeben, wie belastend sie die Symptome ihrer Rhinosinusitis empfinden. Dabei entspricht ein Wert von 0 Symptomen, die „gar nicht belastend“ sind und ein Wert von 10 Symptomen, die „sehr stark belastend“ sind. Die Patienten gaben ihre aktuelle, allgemeine Symptomschwere durch Setzen eines Kreuzes an der entsprechenden Stelle der Skala an.</p> <p>Laut aktuell gültigem europäischen Positionspapier zu Rhinosinusitis und Nasenpolypen (EPOS) indiziert ein VAS Rhinosinusitis-Score von 0 bis 3 eine leichte, ein Score von > 3 bis 7 eine mittelschwere und ein Score > 7 bis 10 eine schwere Ausprägung der Rhinosinusitis-Symptome [7].</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der VAS Rhinosinusitis zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Rhinosinusitis-Symptomatik von schwer zu leicht oder mittelschwer zu Woche 24 (definiert als VAS Rhinosinusitis > 7 zu Baseline und ≤ 7 zu Woche 24)
SINUS-52	<p>Operationalisierung analog zur Studie SINUS-24</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der VAS Rhinosinusitis zu Woche 24 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline • Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Rhinosinusitis-Symptomatik von schwer zu leicht oder mittelschwer zu Woche 24 und Woche 52 (definiert als VAS Rhinosinusitis > 7 zu Baseline und ≤ 7 zu Woche 24 bzw. 52)

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die VAS Rhinosinusitis 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
SINUS-24	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SINUS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studien SINUS-24 und SINUS-52 ist niedrig. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquoten für die VAS Rhinosinusitis zu Woche 24 bzw. Woche 52 sind mit über 80 %, bezogen auf die ITT-Population, hoch. Der Unterschied zwischen den Gruppen beträgt jeweils weniger als 14 % (siehe Anhang 4-I). Die Ergebnisse des Endpunkts VAS Rhinosinusitis wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.5.1 Veränderung der VAS Rhinosinusitis

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Veränderung der VAS Rhinosinusitis im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VAS Rhinosinusitis	Dupilumab Q2W + INCS ^a					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	MWD [95 % KI] p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
SINUS-24												
24 Wochen	136	7,42 (2,01)	134	2,86 (2,45)	-4,67 (0,23)	130	7,96 (2,06)	123	6,09 (2,83)	-1,59 (0,24)	-3,08 [-3,68; -2,47] < 0,0001	-1,244 [-1,489; -0,999]
SINUS-52												
24 Wochen	289	8,01 (2,01)	277	3,55 (2,71)	-4,43 (0,18)	150	7,98 (2,22)	139	6,00 (2,49)	-1,88 (0,24)	-2,55 [-3,07; -2,03] < 0,0001	-0,994 [-1,196; -0,791]
52 Wochen	146	8,24 (1,77)	138	2,97 (2,56)	-5,02 (0,25)	150	7,98 (2,22)	130	6,14 (2,81)	-1,79 (0,25)	-3,23 [-3,86; -2,61] < 0,0001	-0,977 [-1,212; -0,743]
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS; INCS) sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein); NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen. Werte, die nach SCS-Notfalltherapie beobachtet wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Werte nach NNH-OP wurden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOCF) ersetzt; andere fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>*Nur für SINUS-52 zutreffend.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EOT: End of Treatment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>												

SINUS-24

Zu Woche 24 erreichen Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung der VAS Rhinosinusitis um -4,67 und im Kontrollarm eine Verbesserung von -1,59 (siehe Tabelle 4-47). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Zu Woche 24 erreichen Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung der VAS Rhinosinusitis von -4,43 und im Kontrollarm eine Verbesserung von -1,88. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erreichen die Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung der VAS Rhinosinusitis von -5,02 und von -1,79 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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

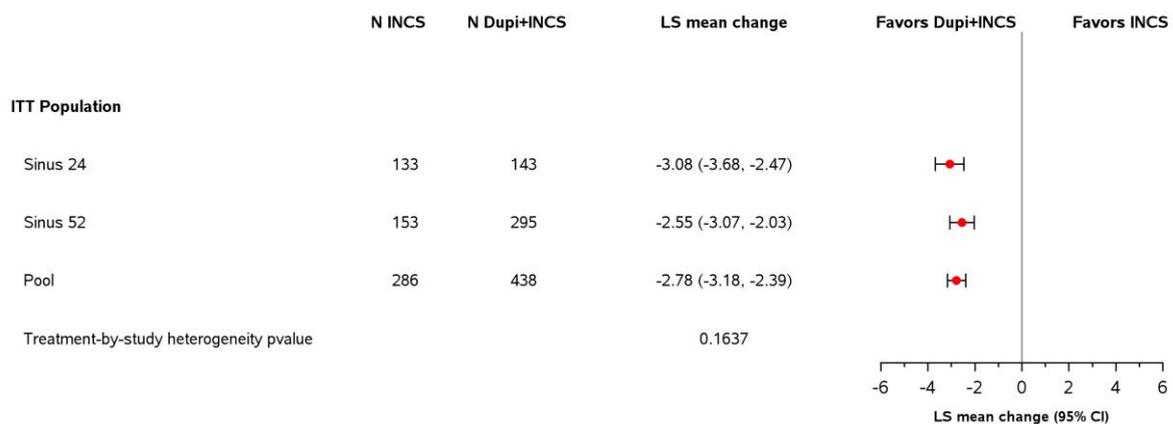


Abbildung 4-29: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

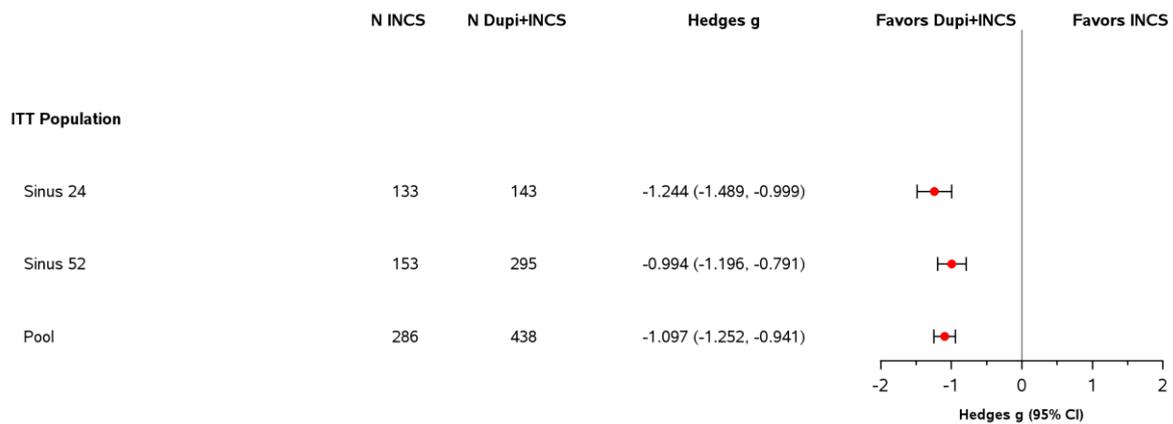


Abbildung 4-30: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-29 und Abbildung 4-30). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Symptomschwere der Rhinosinusitis gemessen mittels VAS Rhinosinusitis um einen klinisch relevanten Effekt mit großer Effektstärke handelt (Hedges' g [95% KI]: -1,097 [-1,252; -0,941]).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5.2 Anteil der Patienten mit Verbesserung der VAS Rhinosinusitis von > 7 (schwer) zu Baseline zu ≤ 7 (leicht oder mittelschwer) zu Woche 24 bzw. 52

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Anteil der VAS-Rhinosinusitis-Responder aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

VAS-Rhinosinusitis-Responder ^a	Dupilumab Q2W + INCS ^{b,c}		INCS ^b		Behandlungseffekt
Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]; p-Wert ^d RR [95 % KI]; p-Wert ^e RD in % [95 % KI]; p-Werte
SINUS-24					
24 Wochen	84	72 (85,7)	94	41 (43,6)	7,489 [3,566; 15,729]; < 0,0001 1,964 [1,533; 2,518]; < 0,0001 42,029 [29,419; 54,638]; < 0,0001
SINUS-52					
24 Wochen	220	177 (80,5)	112	59 (52,7)	3,648 [2,217; 6,003]; < 0,0001 1,598 [1,323; 1,930]; < 0,0001 29,399 [18,966; 39,832]; < 0,0001
52 Wochen	117	100 (85,5)	112	52 (46,4)	6,992 [3,572; 13,685]; < 0,0001 1,884 [1,524; 2,328]; < 0,0001 40,172 [29,093; 51,252]; < 0,0001

a: Responder sind definiert als Patienten mit VAS Rhinosinusitis > 7 (schwer) zu Baseline und ≤ 7 (leicht oder mittelschwer)
b: Mometasonfuroat
c: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).
c: Odds Ratio berechnet mittels Mantel-Haenszel-Schätzer. Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test untersuchte den Zusammenhang zwischen Responder-Status und Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS vs. INCS) und ist stratifiziert nach Asthma/NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder).
d: Risk Ratio und Risikodifferenz berechnet mittels SAS Prozedur GLIMMIX mit Behandlungsgruppe sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen.
Werte, die nach NNH-OP beobachtet wurden, wurden als fehlend deklariert und die imputierten kontinuierlichen Werte zur Bestimmung des Responder-Status verwendet. Bei anderen fehlenden Werten wurden die Patienten als Non-Responder gewertet.
*Nur für SINUS-52 zutreffend.
INCS: Intranasale Kortikosteroide; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Responder; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

SINUS-24

In der Gruppe der Patienten mit schwerer Rhinosinusitis-Symptomatik zu Baseline, definiert als VAS Rhinosinusitis > 7, erreichen 85,7 % der Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS zu Woche 24 eine Verbesserung zu leicht oder mittelschwer und im Kontrollarm 43,6 % der Patienten (siehe Tabelle 4-48). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

In der Gruppe der Patienten mit schwerer Rhinosinusitis-Symptomatik zu Baseline, definiert als VAS Rhinosinusitis >7, erreichen 80,5 % der Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS zu Woche 24 eine Verbesserung zu leicht oder mittelschwer und im Kontrollarm 52,7 % der Patienten. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erreichen 85,5 % der Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS eine Verbesserung der mittels VAS gemessenen Rhinosinusitis-Symptomatik und im Kontrollarm 46,4 % der Patienten. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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

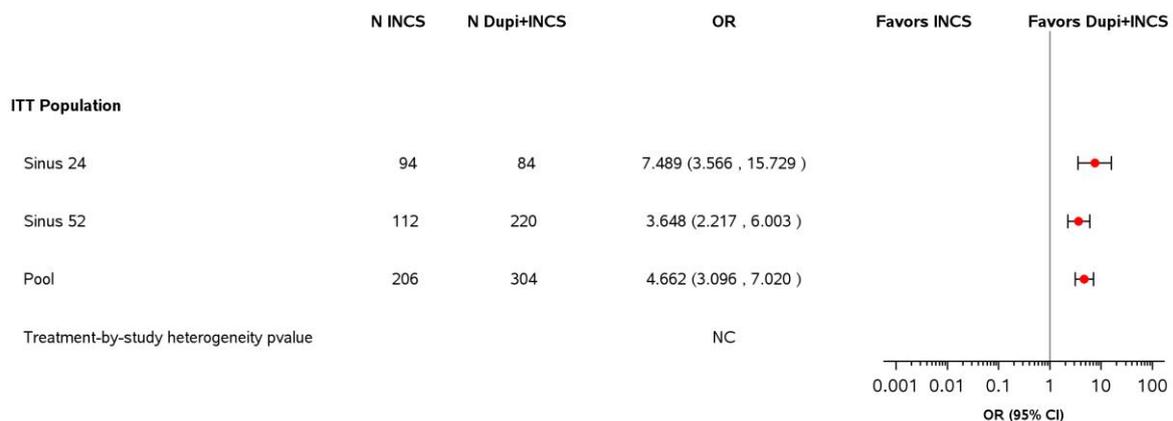


Abbildung 4-31: Forest Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der VAS-Rhinosinusitis-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

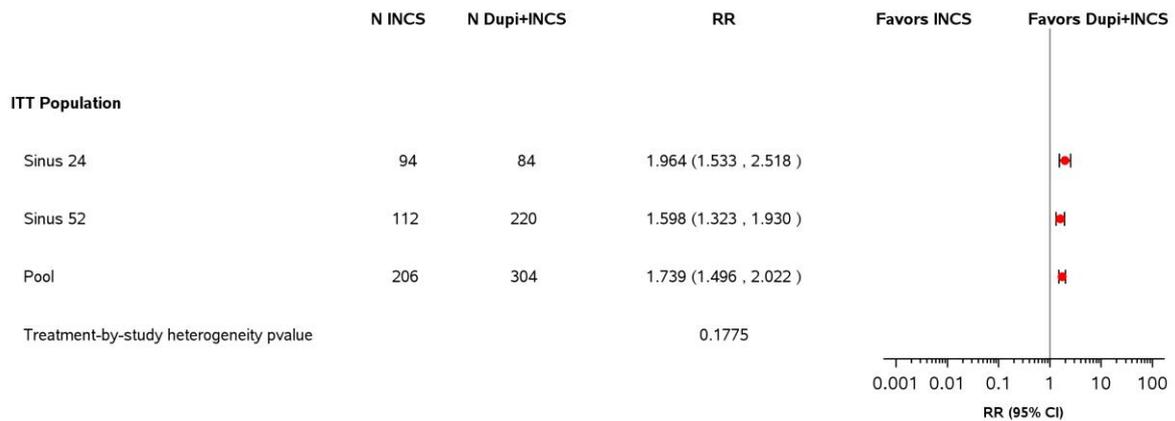


Abbildung 4-32: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der VAS-Rhinosinusitis-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

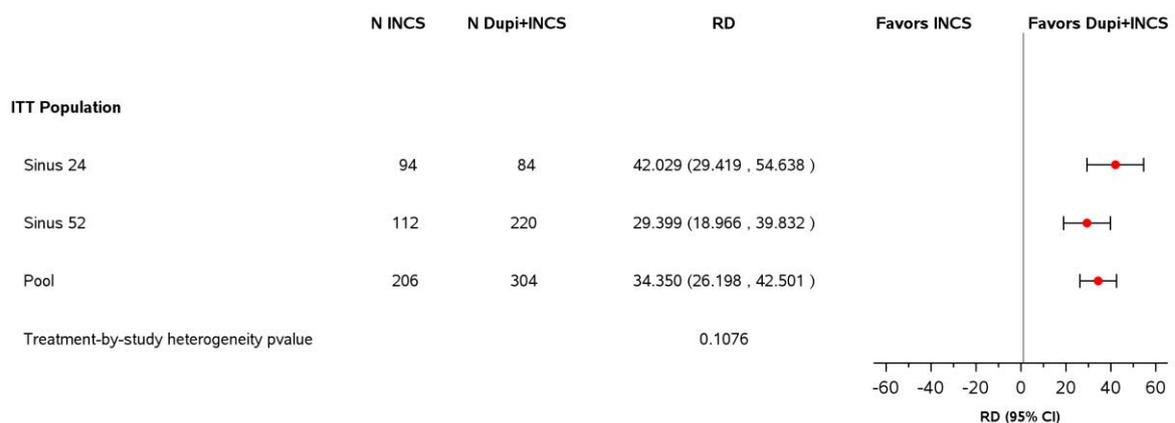


Abbildung 4-33: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für VAS-Rhinosinusitis-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der mittel VAS gemessenen Rhinosinusitis-Symptomatik von schwer, definiert als VAS > 7 zu leicht oder mittelschwer nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-31 bis Abbildung 4-33). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudien-ergebnisse zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudien-ergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR: 1,739 [1,496; 2,022]; p-Wert $< 0,0001$).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6 Morbidität: EQ-5D VAS

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung der EQ-5D VAS

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

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die 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
SINUS-24	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SINUS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studien SINUS-24 und SINUS-52 ist niedrig. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquoten für die EQ-5D zu Woche 24 bzw. Woche 52 sind mit über 80 %, bezogen auf die ITT-Population, hoch. Der Unterschied zwischen den Gruppen beträgt jeweils weniger als 13 % (siehe Anhang 4-I). Die Ergebnisse des Endpunkts EQ-5D VAS wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EQ-5D VAS	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
Studie	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
SINUS-24												
24 Wochen	136	66,10 (19,39)	133	77,60 (14,37)	11,81 (1,53)	130	65,98 (21,32)	127	69,06 (20,61)	3,43 (1,60)	8,38 [4,36; 12,39] < 0,0001	0,507 [0,264; 0,750]
SINUS-52												
24 Wochen	289	65,70 (20,72)	277	76,80 (16,53)	11,06 (1,17)	151	63,89 (19,99)	140	68,72 (18,53)	3,45 (1,51)	7,62 [4,32; 10,91] < 0,0001	0,466 [0,265; 0,668]
52 Wochen	146	63,76 (21,76)	137	79,80 (16,88)	14,65 (1,66)	151	63,89 (19,99)	131	68,17 (21,29)	3,15 (1,72)	11,51 [7,19; 15,83] < 0,0001	0,578 [0,344; 0,813]
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS; INCS) sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein); NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen. Werte, die nach SCS-Notfalltherapie beobachtet wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Werte nach NNH-OP wurden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOCF) ersetzt; andere fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>*Nur für SINUS-52 zutreffend.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EOT: End of Treatment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; EQ-5D VAS: European Quality of Life Group Five Dimensions</p>												

SINUS-24

Zu Woche 24 erreichen Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung der EQ-5D VAS von 11,81 und im Kontrollarm eine Verbesserung von 3,43 (siehe Tabelle 4-51). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Zu Woche 24 erreichen Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung der VAS Rhinosinusitis von 11,06 und im Kontrollarm eine Verbesserung von 3,45. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erreichen die Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung der EQ-5D VAS von 14,65 und von 3,15 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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

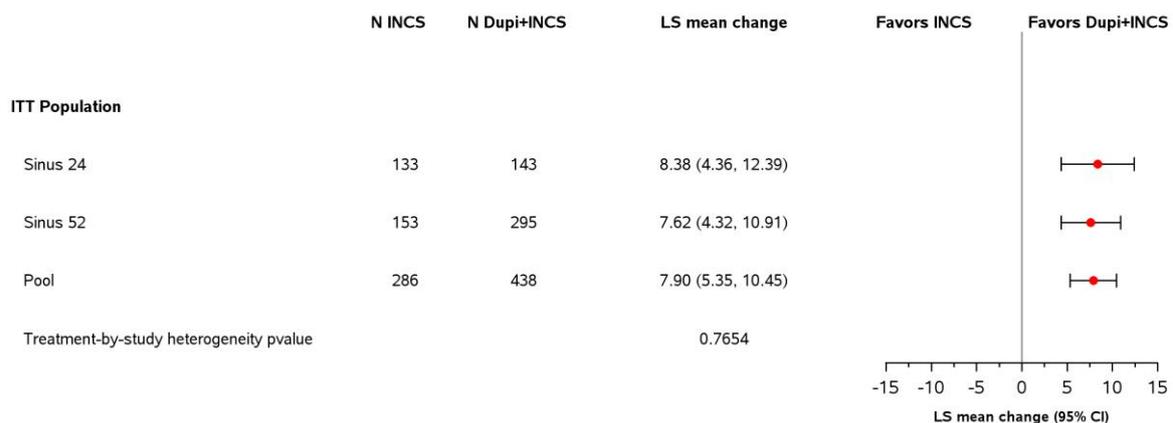


Abbildung 4-34: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D VAS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

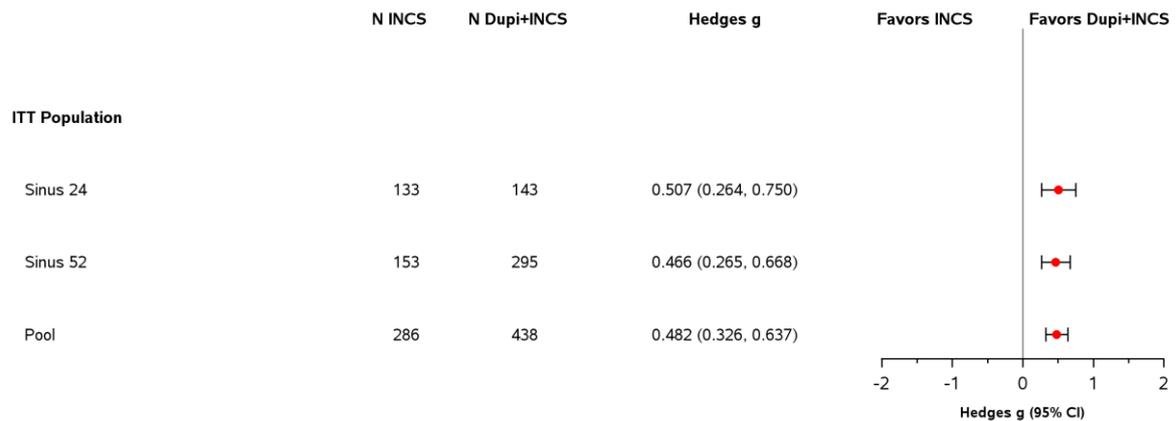


Abbildung 4-35: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D VAS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Veränderung der EQ5D-VAS zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-34 und Abbildung 4-35). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen mittels EQ-5D VAS um einen klinisch relevanten Effekt mit kleiner Effektstärke handelt (Hedges' g [95% KI]: 0,482 [0,326; 0,637]).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7 Morbidität: Verlust des Geschmackssinns

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Verlust des Geschmackssinns

Studie	Operationalisierung
SINUS-24	Der Verlust des Geschmackssinns wurde von den Patienten bei den Besuchen im Studienzentrum auf einer kategoriellen Skala von 0 (keine Störung) bis 3 (starke Störung) berichtet. Ein höherer Wert spiegelt demnach einen schlechteren Geschmackssinn wider <u>Darstellung im Dossier:</u> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline
SINUS-52	Operationalisierung analog zur Studie SINUS-24 <u>Darstellung im Dossier:</u> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns zu Woche 24 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Verlust des Geschmackssinns 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
SINUS-24	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SINUS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studien SINUS-24 und SINUS-52 ist niedrig. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquoten für den mittels Patiententagebuch erhobenen Verlust des Geschmackssinns zu Woche 24 bzw. Woche 52 sind mit über 80 % bezogen auf die ITT-Population hoch, der Unterschied zwischen den Gruppen beträgt jeweils weniger als 14 % (siehe Anhang 4-I). Die Ergebnisse des Endpunkts Verlust des Geschmackssinns wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Veränderung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Verlust des Geschmackssinns	Dupilumab Q2W + INCS ^a					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	MWD [95 % KI] p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
SINUS-24												
24 Wochen	136	2,09 (1,02)	134	1,00 (1,00)	-1,13 (0,08)	131	2,16 (0,94)	125	1,96 (1,06)	-0,20 (0,08)	-0,93 [-1,14; -0,71] < 0,0001	-1,072 [-1,316; -0,828]
SINUS-52												
24 Wochen	289	2,16 (0,98)	277	1,10 (0,97)	-1,17 (0,06)	151	2,32 (0,87)	140	1,84 (1,02)	-0,47 (0,08)	-0,70 [-0,88; -0,51] < 0,0001	-0,779 [-0,981; -0,576]
52 Wochen	146	2,10 (1,01)	138	0,96 (0,97)	-1,30 (0,08)	151	2,32 (0,87)	131	1,94 (1,06)	-0,40 (0,08)	-0,90 [-1,11; -0,69] < 0,0001	-0,761 [-0,995; -0,528]
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS; INCS) sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein); NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen. Werte, die nach SCS-Notfalltherapie beobachtet wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Werte nach NNH-OP wurden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOFC) ersetzt; andere fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>*Nur für SINUS-52 zutreffend.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EOT: End of Treatment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>												

SINUS-24

Zu Woche 24 erreichen Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns von -1,13 und im Kontrollarm eine Verbesserung von -0,20 (siehe Tabelle 4-54). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Zu Woche 24 erreichen Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns von -1,17 und im Kontrollarm eine Verbesserung von -0,47. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erreichen die Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns von -1,30 und von -0,40 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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

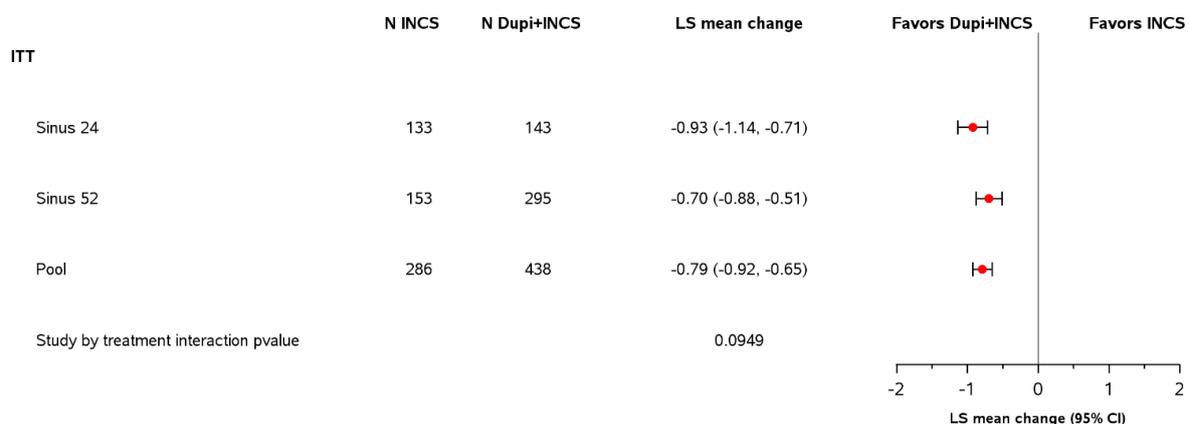


Abbildung 4-36: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

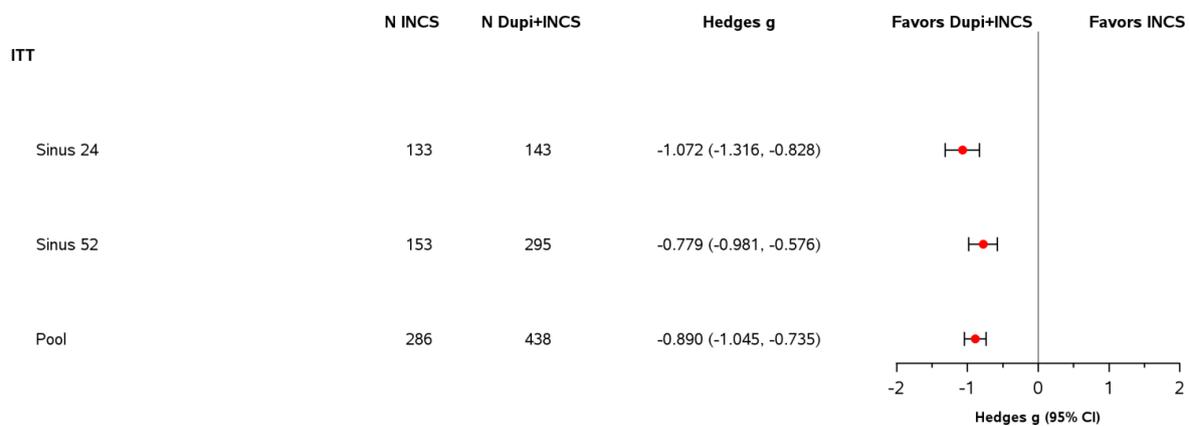


Abbildung 4-37: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Veränderung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-36 und Abbildung 4-37). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verbesserung des Geschmackssinns, gemessen mittels Patiententagebuch um einen klinisch relevanten Effekt mit mittlerer Effektstärke handelt (Hedges' g [95 % KI]: -0,890 [-1,045; -0,735]).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.8 Morbidität: Nasenpolypenscore (NPS)

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung des NPS

Studie	Operationalisierung
SINUS-24	<p>Mithilfe des endoskopischen Nasenpolypenscores (NPS) wird die Größe der Nasenpolypen erhoben. Für jede Nasenöffnung wird die Größe der Polypen mithilfe der folgenden Definition auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Keine Polypen 1 Kleine Polypen im mittleren Nasengang, die nicht weiter als bis zur unteren Grenze der mittleren Nasenmuschel reichen 2 Polypen, die weiter als bis zur unteren Grenze der mittleren Nasenmuschel reichen 3 Große Polypen, die bis zur unteren Grenze der unteren Nasenmuschel reichen oder Polypen medial der mittleren Nasenmuschel 4 Große Polypen, die die untere Nasenhöhle komplett blockieren <p>Die Scores je Nasenöffnung werden zusammen zum bilateralen NPS addiert, der dementsprechend Werte von 0 bis 8 annehmen kann.</p> <p>In der Studie erfolgte die Bestimmung des NPS zentral, anhand standardisierter Videoaufzeichnungen der Endoskopie. Dazu beurteilten mindestens zwei geschulte Ärzte jede Aufnahme unabhängig voneinander. Bei Abweichungen zwischen den Beurteilungen um mehr als einen Punkt im bilateralen NPS wurde das Ergebnis mithilfe eines präspezifizierten Adjudikationsprozesses bestimmt.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des bilateralen NPS zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline
SINUS-52	<p>Operationalisierung analog zur Studie SINUS-24</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des bilateralen NPS zu Woche 24 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den NPS 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
SINUS-24	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SINUS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studien SINUS-24 und SINUS-52 ist niedrig. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Erhebung des endoskopischen NPS erfolgte mittels zentraler Bewertung standardisierter Videoaufzeichnungen durch mindestens zwei geschulte Ärzte. Bei Abweichungen zwischen den Beurteilungen um mehr als einen Punkt im bilateralen NPS wurde das Ergebnis mithilfe eines präspezifizierten Adjudikationsprozesses bestimmt. Die Ergebnisse des Endpunkts NPS wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Veränderung des NPS im Vergleich zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NPS	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
SINUS-24												
24 Wochen	143	5,64 (1,23)	137	3,73 (1,97)	-1,90 (0,14)	132	5,86 (1,31)	125	5,84 (1,47)	0,09 (0,15)	-1,98 [-2,35; -1,61] < 0,0001	-1,294 [-1,535; -1,052]
SINUS-52												
24 Wochen	294	6,18 (1,21)	283	4,33 (1,89)	-1,83 (0,11)	152	5,96 (1,21)	141	5,93 (1,32)	-0,05 (0,14)	-1,77 [-2,07; -1,47] < 0,0001	-1,181 [-1,382; -0,981]
52 Wochen	149	6,07 (1,22)	143	3,55 (2,04)	-2,40 (0,15)	152	5,96 (1,21)	135	5,68 (1,77)	-0,21 (0,15)	-2,19 [-2,57; -1,81] < 0,0001	-1,173 [-1,403; -0,942]
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS; INCS) sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein); NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen. Werte, die nach SCS-Notfalltherapie beobachtet wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Werte nach NNH-OP wurden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOCF) ersetzt; andere fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>*Nur für SINUS-52 zutreffend.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EOT: End of Treatment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>												

SINUS-24

Zu Woche 24 erreichen Patienten im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des bilateralen NPS von -1,90 und im Kontrollarm im Mittel eine Verschlechterung von 0,09 (siehe Tabelle 4-57). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Zu Woche 24 erreichen Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des bilateralen NPS von -1,83 und von -0,05 im Kontrollarm. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erreichen die Patienten bei Behandlung mit Dupilumab + INCS im Mittel eine Verbesserung des bilateralen NPS von -2,40 und von -0,21 im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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

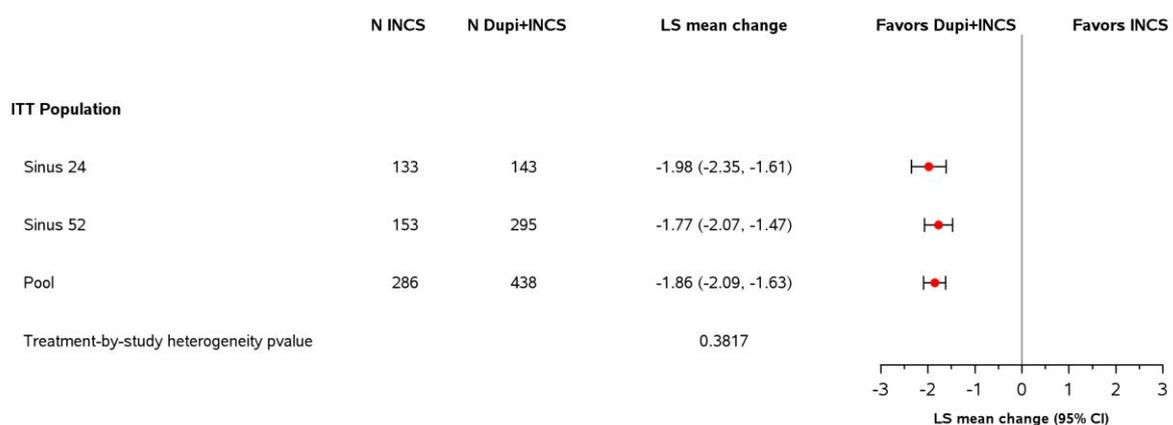


Abbildung 4-38: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des bilateralen NPS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

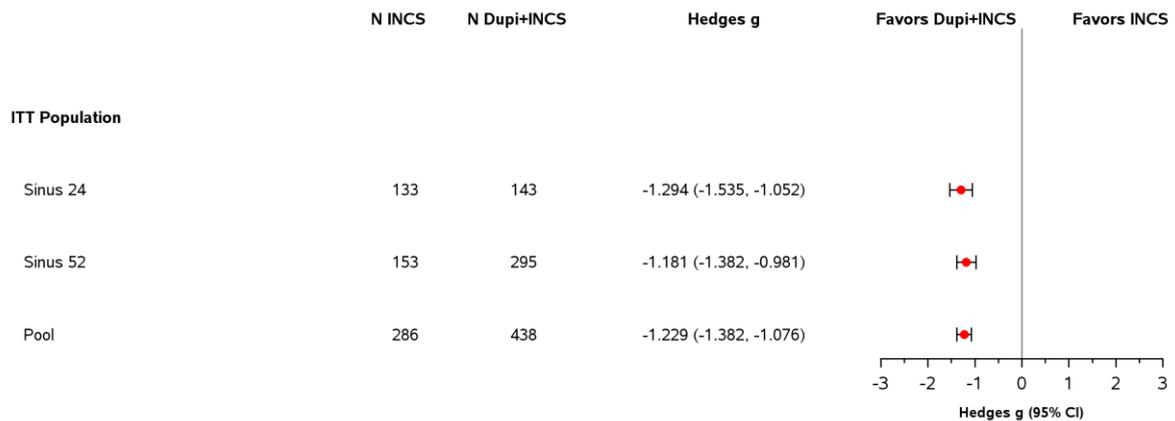


Abbildung 4-39: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des bilateralen NPS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Veränderung des bilateralen NPS zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-38 und Abbildung 4-39). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verringerung der Größe der Nasenpolypen gemessen mittels NPS um einen klinisch relevanten Effekt mit großer Effektstärke handelt (Hedges' g [95 % KI]: -1,229 [-1,382; -1,076]).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.9 Morbidität: Notfalltherapie

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts Notfalltherapie

Studie	Operationalisierung
SINUS-24	<p><u>Notfalltherapie mit SCS:</u></p> <p>Die Verschreibung von SCS als Notfallmedikation zur Behandlung der Nasenpolypen oder aus einem anderen Grund durch den Prüfarzt und gemäß lokalen Therapieempfehlungen. Der Prüfarzt oder sein Stellvertreter dokumentierten das Datum, die tägliche Dosis, Dauer der Behandlung und Indikation im <i>electronic case report form</i> (e-CRF). Die Indikation wurde dabei durch Auswahl einer oder mehrerer der folgenden Kategorien dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nasenpolypen • Asthma • Andere Erkrankung der Atemwege (zu spezifizieren) • Andere Erkrankung des Halses, der Nase oder der Ohren (zu spezifizieren) • Anderer Grund (zu spezifizieren) <p>Für den kombinierten Endpunkt Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP wurden alle Patienten mit mindestens einer SCS-Therapie, unabhängig vom Grund der Verschreibung berücksichtigt. Die Ergebnisse für SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen werden zusätzlich dargestellt.</p> <p>Für Patienten, die sich während der Studie einer NNH-OP zur Entfernung von Nasenpolypen unterzogen oder für die die Notwendigkeit eines solchen Eingriffs festgestellt wurde, wurden das Entscheidungsdatum, das geplante sowie das tatsächliche Datum der OP, die Art der OP und nach erfolgter OP das Ergebnis dokumentiert. Für die Auswertung wurden sowohl die geplanten als auch die während der Studie durchgeführten NNH-OPs berücksichtigt.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund und/oder NNH-OP und Anteil der Patienten mit Ereignis bis Woche 24 • Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund und Anteil der Patienten mit Ereignis bis Woche 24 • Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen und Anteil der Patienten mit Ereignis bis Woche 24 • Zeit bis zur ersten NNH-OP und Anteil der Patienten mit Ereignis bis Woche 24
SINUS-52	<p>Operationalisierung analog zur Studie SINUS-24</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund und/oder NNH-OP und Anteil der Patienten mit Ereignis bis Woche 24 und Woche 52 • Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund und Anteil der Patienten mit Ereignis bis Woche 24 und Woche 52 • Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen und Anteil der Patienten mit Ereignis bis Woche 24 und Woche 52 • Zeit bis zur ersten NNH-OP und Anteil der Patienten mit Ereignis bis Woche 24 und Woche 52

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Verlust des Geschmackssinns 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
SINUS-24	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SINUS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studien SINUS-24 und SINUS-52 ist niedrig. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Ergebnisse des Endpunkts Notfalltherapie wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird als niedrig eingestuft.

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

4.3.1.3.1.9.1 Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SCS und/oder NNH-OP ^a	Dupilumab Q2W + INCS ^{b,c}		INCS ^b		Behandlungseffekt HR [95 % KI] ^d p-Wert ^d
	N	n (%)	N	n (%)	
SINUS-24					
24 Wochen	143	10 (7,0)	133	30 (22,6)	0,268 [0,131; 0,549] 0,0003
SINUS-52					
24 Wochen	295	26 (8,8)	153	45 (29,4)	0,257 [0,158; 0,417] < 0,0001
52 Wochen	295	32 (10,8)	153	68 (44,4)	0,233 [0,153; 0,356] < 0,0001
<p>a: NNH-OP ist operationalisiert als Notwendigkeit einer NNH-OP und umfasst sowohl geplante als auch während der Studie durchgeführte NNH-OPs.</p> <p>b: Mometasonfuroat</p> <p>c: Für die Analyse der Studie SINUS-52 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B) und ab Woche 24 Patienten im Arm B (Dupilumab Q4W + INCS) aufgrund der nicht zugelassenen Dupilumab-Dosierung zensiert.</p> <p>d: Berechnet mittels Cox proportionalen Hazard Modell mit Behandlung, Asthma/NSAID-ERD Status, NNH-OP in der Vergangenheit und Region als Kovariablen, bei dem das Eintreten von SCS-Erhalt und/oder einer NNH-OP (tatsächliches oder geplantes Datum, das frühere beider Daten wurde genutzt) als Responsevariable festgesetzt war. Daten ab dem Zeitpunkt einer durchgeführten NNH-OP oder Erhalt von SCS, werden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOFCF) post-Baseline imputiert. Sind keine post-Baseline-Werte verfügbar, wird der Baseline-Wert imputiert; andere fehlenden Werte werden mittels Multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>SCS: Systemische Kortikosteroide; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall</p>					

SINUS-24

Im Zeitraum von Baseline bis Woche 24 benötigten 10 Patienten (7,0 %) im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS Notfalltherapie in Form von SCS und/oder einer NNH-OP und 30 Patienten (22,6%) im Kontrollarm (siehe Tabelle 4-60). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Im Zeitraum von Baseline bis Woche 24 benötigten 26 Patienten (8,8 %), die mit Dupilumab + INCS behandelt wurden, Notfalltherapie in Form von SCS und/oder einer NNH-OP und 45 Patienten (29,4 %) im Kontrollarm. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

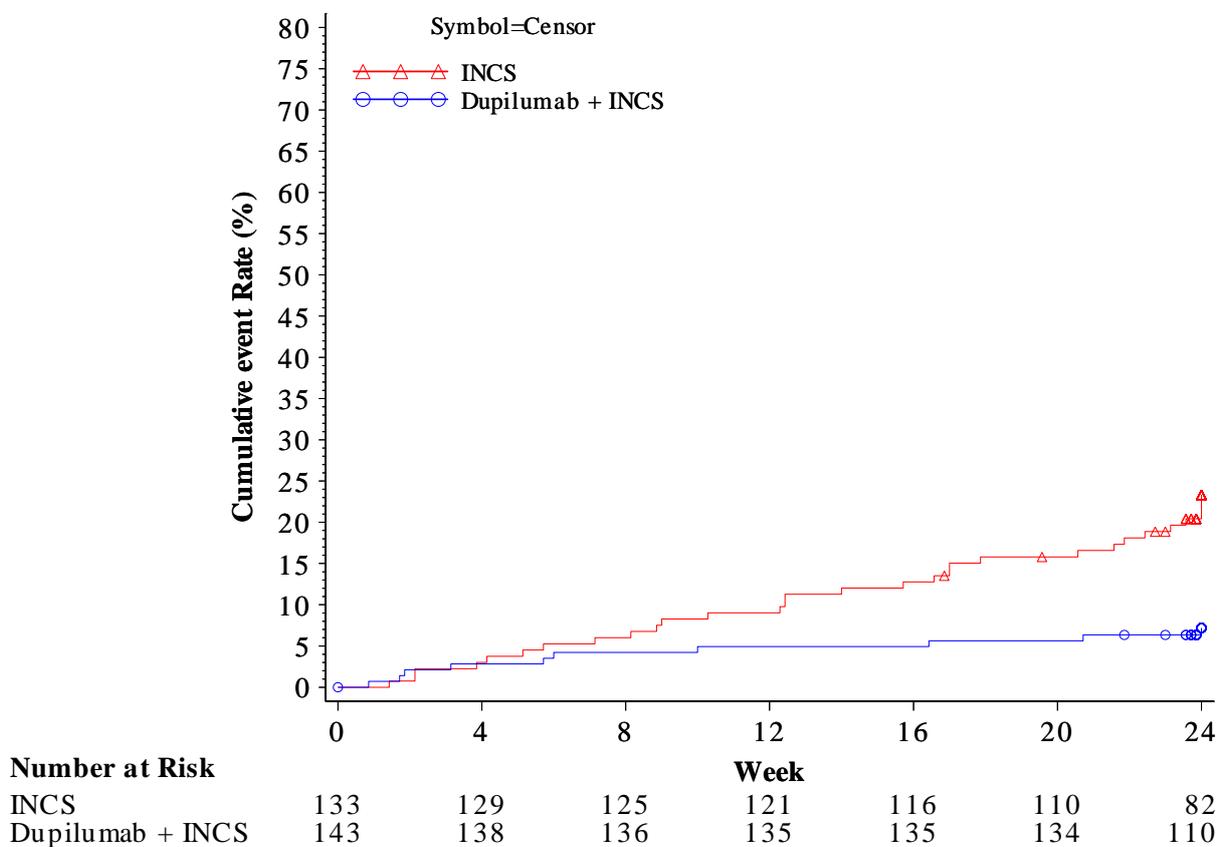


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP in der Studie SINUS-24; Dupilumab + INCS vs. INCS

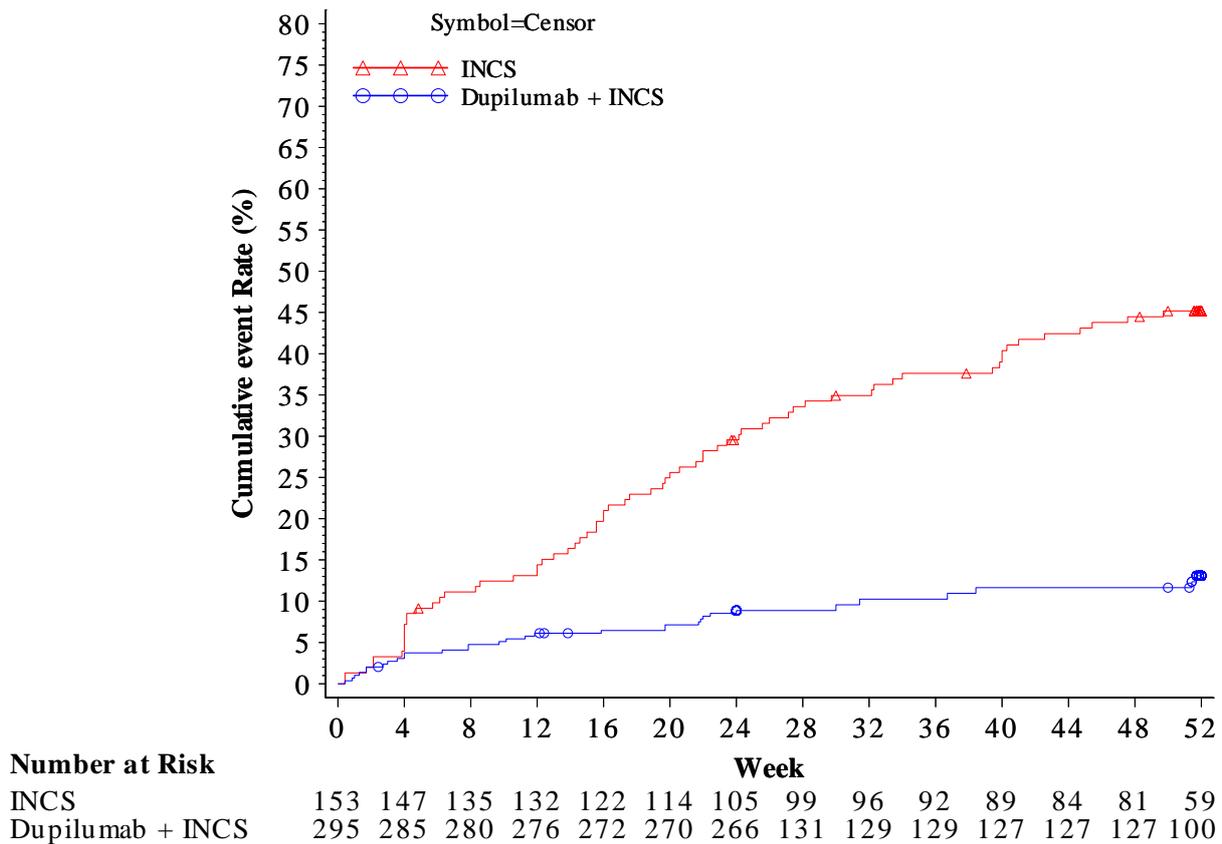


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP in der Studie SINUS-52; Dupilumab + INCS vs. INCS (Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt [Arm A + B] und ab Woche 24 Patienten in Arm B [Dupilumab Q4W + INCS] zensiert)

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

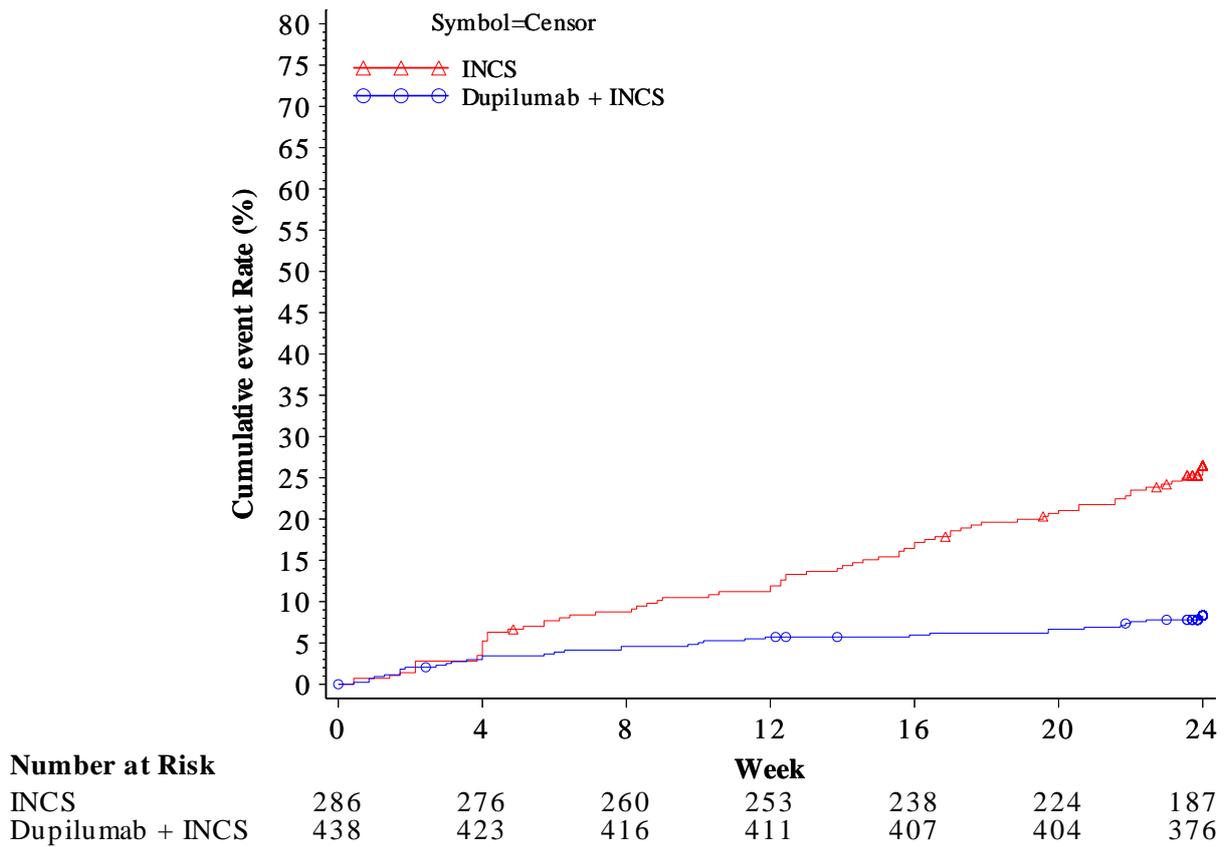


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24); Dupilumab + INCS vs. INCS

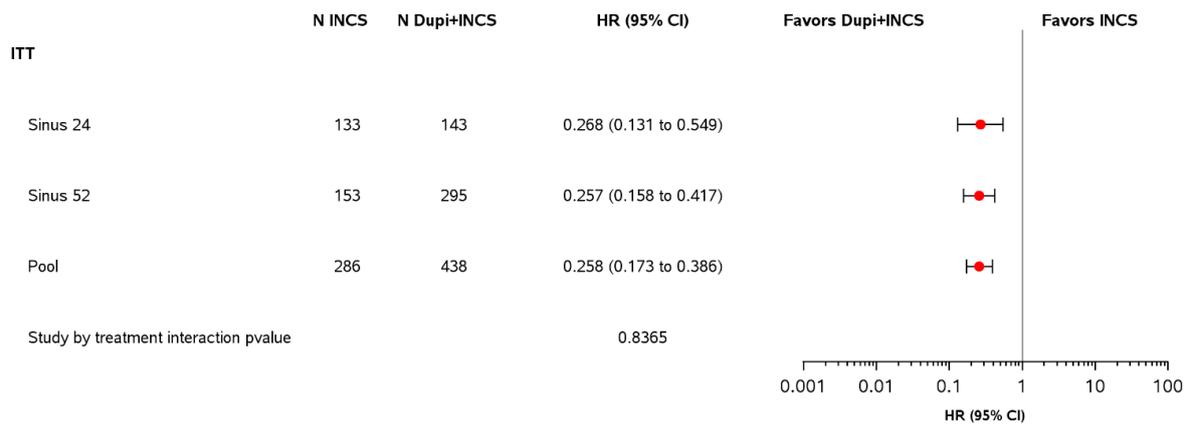


Abbildung 4-43: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Notwendigkeit von Notfalltherapie zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-43). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. So war das Risiko für die Notwendigkeit von SCS und/oder einer NNH-OP unter der Therapie mit Dupilumab + INCS um etwa 74 % geringer als unter INCS (HR [95 % KI]: 0,258 [0,173; 0,386]).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.9.2 Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SCS	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a		Behandlungseffekt
Studie	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 % KI] p-Wert ^c
SINUS-24					
24 Wochen	143	9 (6,3)	133	25 (18,8)	0,297 [0,138; 0,638] 0,0019
SINUS-52					
24 Wochen	295	26 (8,8)	153	43 (28,1)	0,268 [0,165; 0,437] < 0,0001
52 Wochen	295	32 (10,8)	153	64 (41,8)	0,249 [0,163; 0,382] < 0,0001

a: Mometasonfuroat

b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B) und ab Woche 24 Patienten in Arm B (Dupilumab Q4W + INCS) aufgrund der nicht zugelassenen Dupilumab-Dosierung zensiert.

c: Berechnet mittels Cox proportionalen Hazard Modell mit Behandlung, Asthma/NSAID-ERD Status, NNH-OP in der Vergangenheit und Region als Kovariablen, bei dem das Eintreten von SCS-Erhalt und/oder einer NNH-OP (tatsächliches oder geplantes Datum, das frühere beider Daten wurde genutzt) als Responsevariable festgesetzt war.

Daten ab dem Zeitpunkt einer durchgeführten NNH-OP oder Erhalt von SCS, werden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOFC) post-Baseline imputiert. Sind keine post-Baseline-Werte verfügbar, wird der Baseline-Wert imputiert; andere fehlenden Werte werden mittels Multipler Imputation (MI) ersetzt.

SCS: Systemische Kortikosteroide; INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation;

SINUS-24

Im Zeitraum von Baseline bis Woche 24 benötigten 9 Patienten (6,3 %) im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS unabhängig vom Grund der Verordnung mindestens einmal SCS als Notfallmedikation und 25 Patienten (18,8 %) im Kontrollarm (siehe Tabelle 4-61). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Im Zeitraum von Baseline bis Woche 24 benötigten 26 Patienten (8,8 %), die mit Dupilumab + INCS behandelt wurden, unabhängig vom Grund der Verordnung mindestens einmal SCS als Notfallmedikation und 43 Patienten (28,1 %) im Kontrollarm. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu

beobachten. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

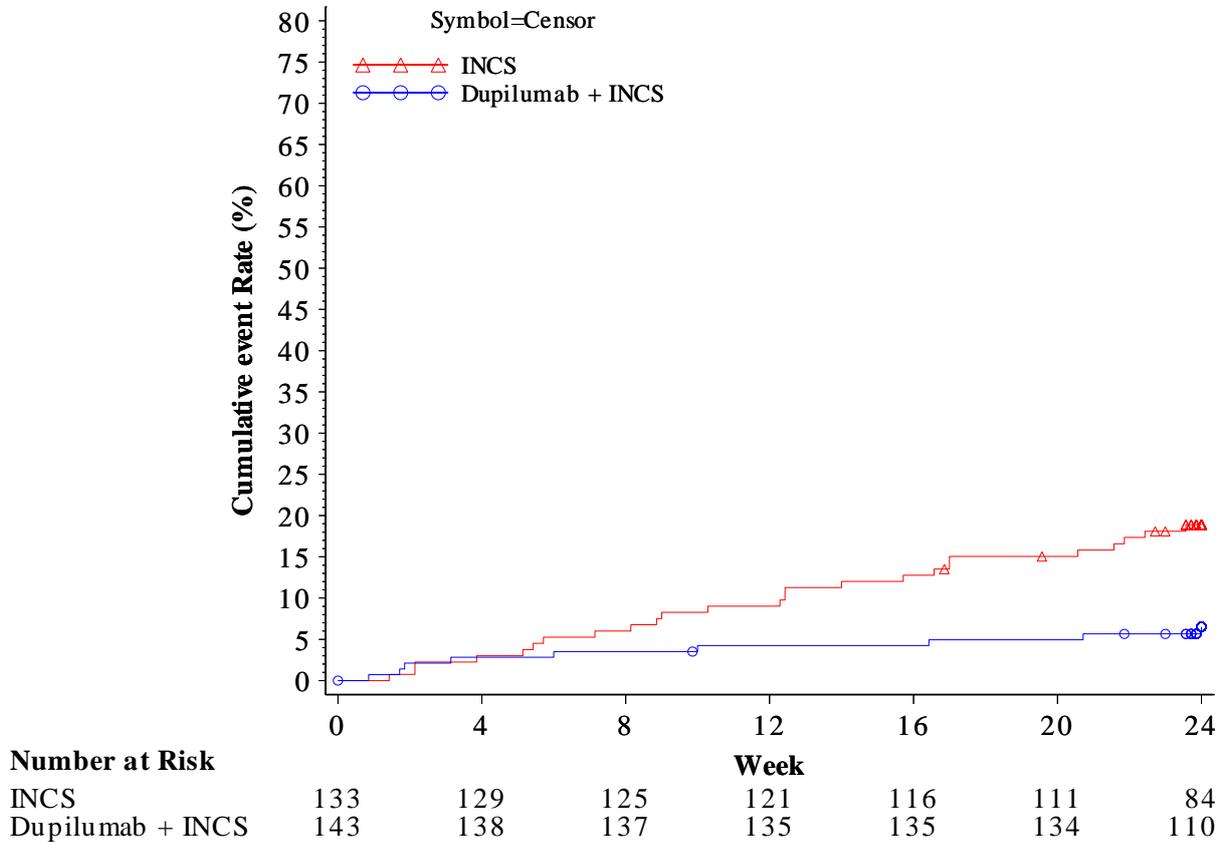


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund in der Studie SINUS-24; Dupilumab + INCS vs. INCS

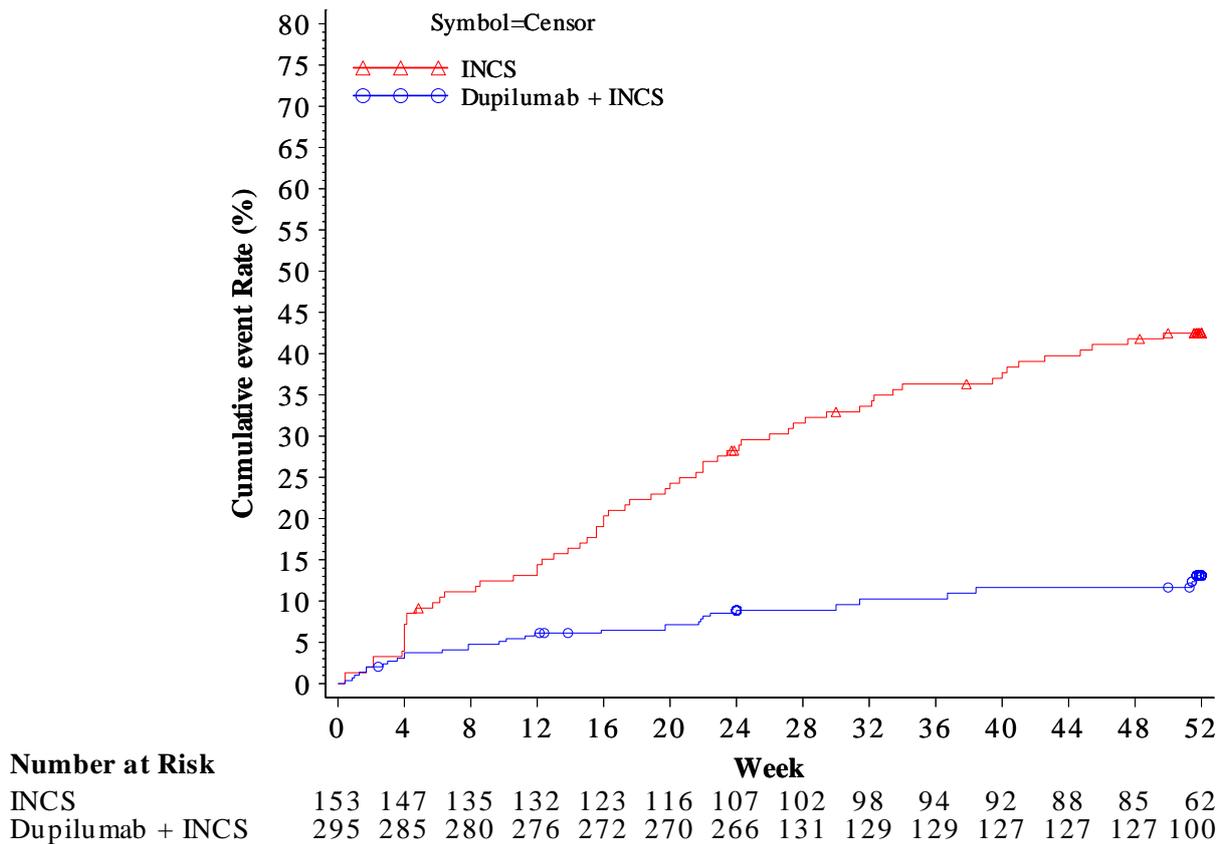


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund in der Studie SINUS-52; Dupilumab + INCS vs. INCS (Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt [Arm A + B] und ab Woche 24 Patienten in Arm B [Dupilumab Q4W + INCS] zensiert)

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

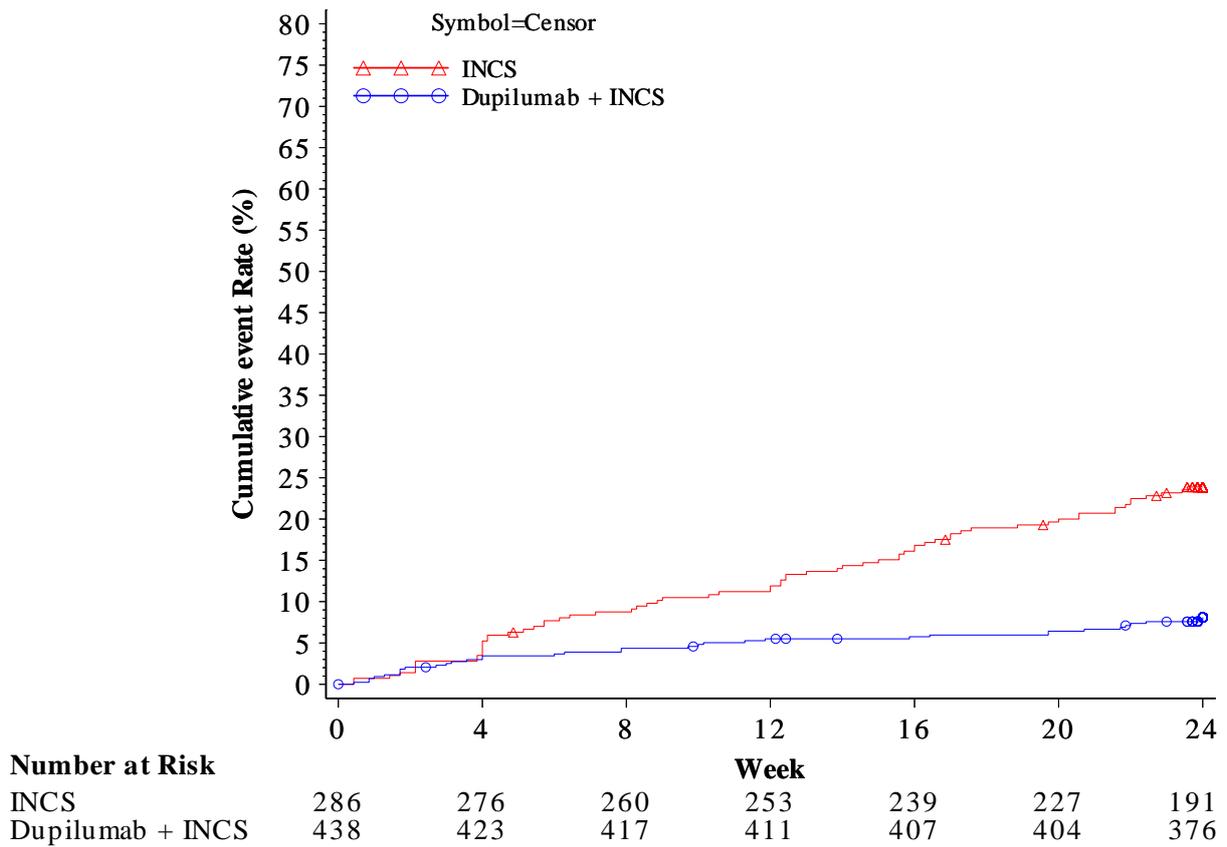


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24); Dupilumab + INCS vs. INCS

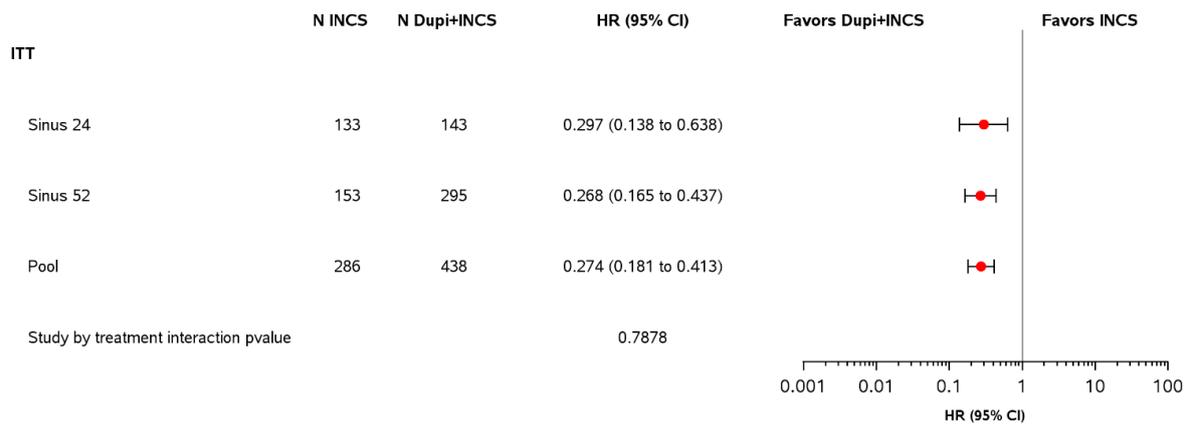


Abbildung 4-47: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Notwendigkeit von SCS als Notfallmedikation unabhängig vom Grund der Verordnung zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-47). Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. So war das Risiko für die Notwendigkeit von SCS unabhängig vom Grund der Verordnung, unter der Therapie mit Dupilumab + INCS um etwa 72 % geringer als unter INCS (HR [95 % KI]: 0,274 [0,181; 0,413]). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.9.3 Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SCS/NP	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a		Behandlungseffekt
Studie	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 % KI] p-Wert ^c
SINUS-24					
24 Wochen	143	3 (2,1)	133	20 (15,0)	0,119 [0,035; 0,403] 0,0006
SINUS-52					
24 Wochen	295	8 (2,7)	153	28 (18,3)	0,134 [0,061; 0,294] < 0,0001
52 Wochen	295	12 (4,1)	153	42 (27,5)	0,156 [0,082; 0,297] < 0,0001

a: Mometasonfuroat

b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B) und ab Woche 24 Patienten in Arm B (Dupilumab Q4W + INCS) aufgrund der nicht zugelassenen Dupilumab-Dosierung zensiert.

c: Berechnet mittels Cox proportionalen Hazard Modell mit Behandlung, Asthma/NSAID-ERD Status, NNH-OP in der Vergangenheit und Region als Kovariablen, bei dem das Eintreten von SCS-Erhalt und/oder einer NNH-OP (tatsächliches oder geplantes Datum, das frühere beider Daten wurde genutzt) als Responsevariable festgesetzt war.

Daten ab dem Zeitpunkt einer durchgeführten NNH-OP oder Erhalt von SCS, werden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOFC) post-Baseline imputiert. Sind keine post-Baseline-Werte verfügbar, wird der Baseline-Wert imputiert; andere fehlenden Werte werden mittels Multipler Imputation (MI) ersetzt.

SCS: Systemische Kortikosteroide; INCS: Intranasale Kortikosteroide; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation;

Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI:

Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; NP: Nasenpolypen

SINUS-24

Im Zeitraum von Baseline bis Woche 24 benötigten 3 Patienten (2,1 %) im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS mindestens einmal SCS als Notfallmedikation aufgrund von Nasenpolypen und 20 Patienten (15,0 %) im Kontrollarm (siehe Tabelle 4-62). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Im Zeitraum von Baseline bis Woche 24 benötigten 8 Patienten (2,7 %), die mit Dupilumab + INCS behandelt wurden, mindestens einmal SCS als Notfallmedikation aufgrund von Nasenpolypen und 28 Patienten (18,3 %) im Kontrollarm. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

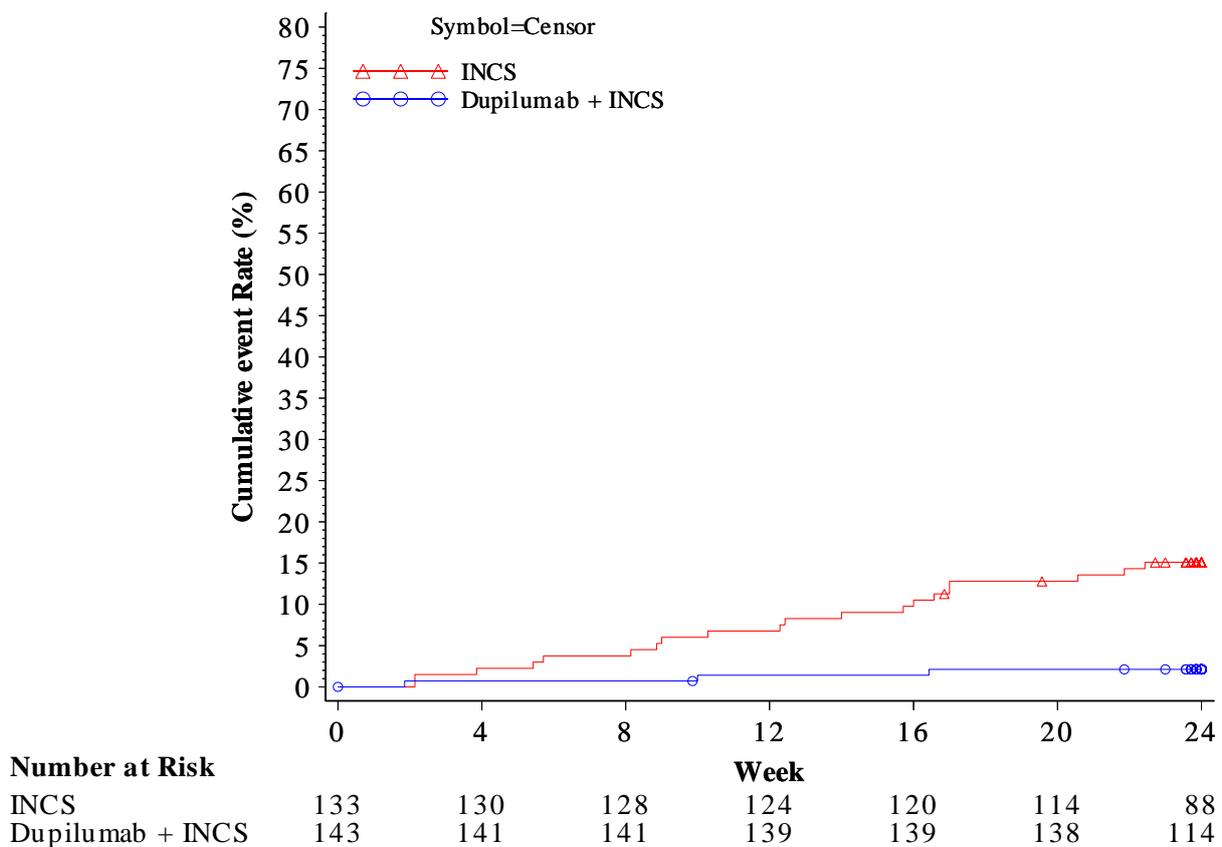


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen in der Studie SINUS-24; Dupilumab + INCS vs. INCS

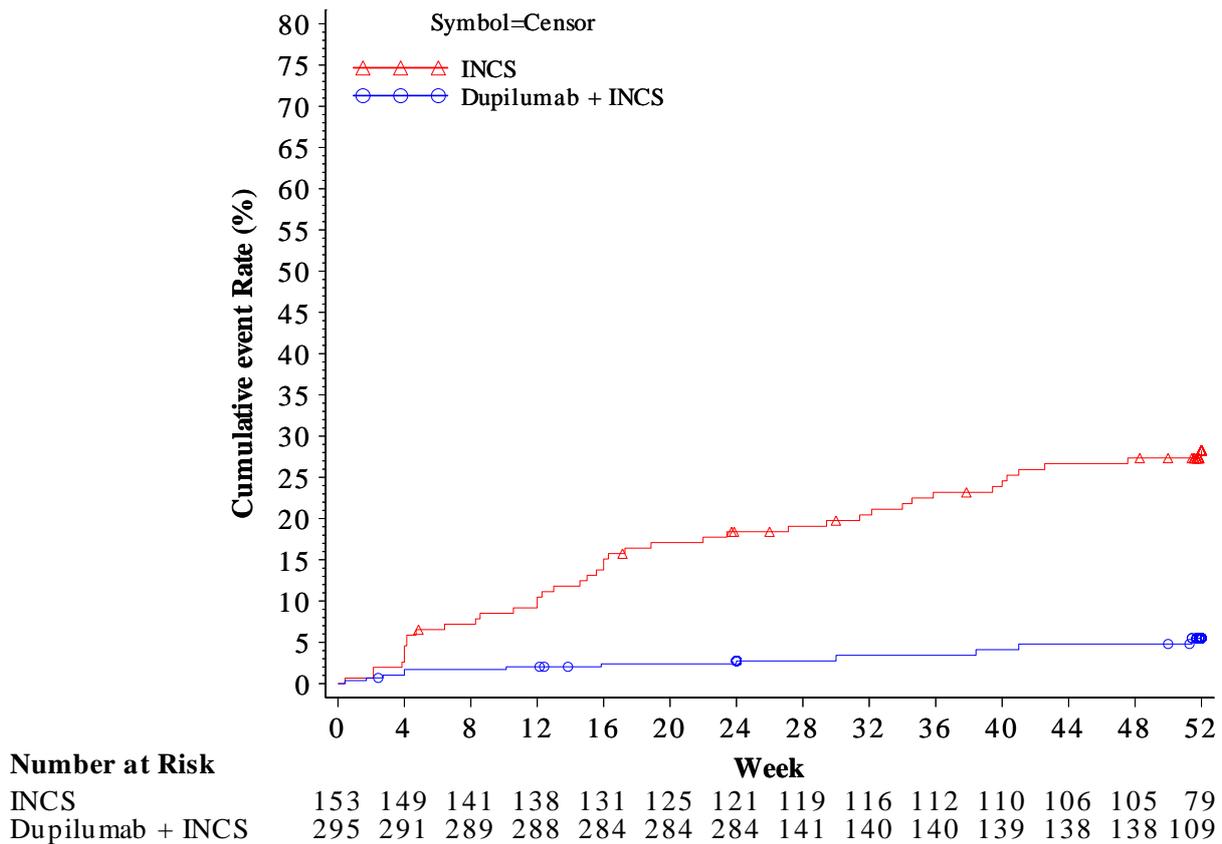


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen in der Studie SINUS-52; Dupilumab + INCS vs. INCS (Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt [Arm A + B] und ab Woche 24 Patienten in Arm B [Dupilumab Q4W + INCS] zensiert)

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

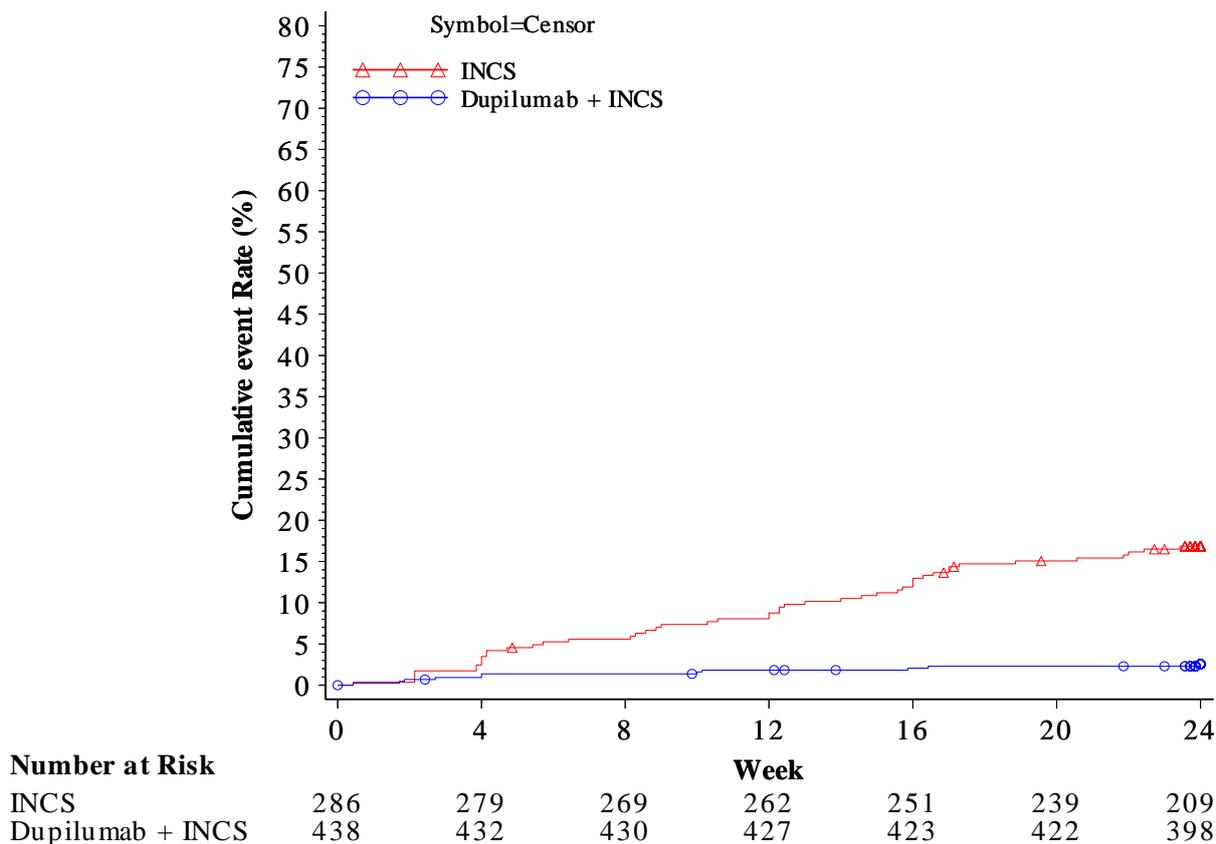


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24); Dupilumab + INCS vs. INCS

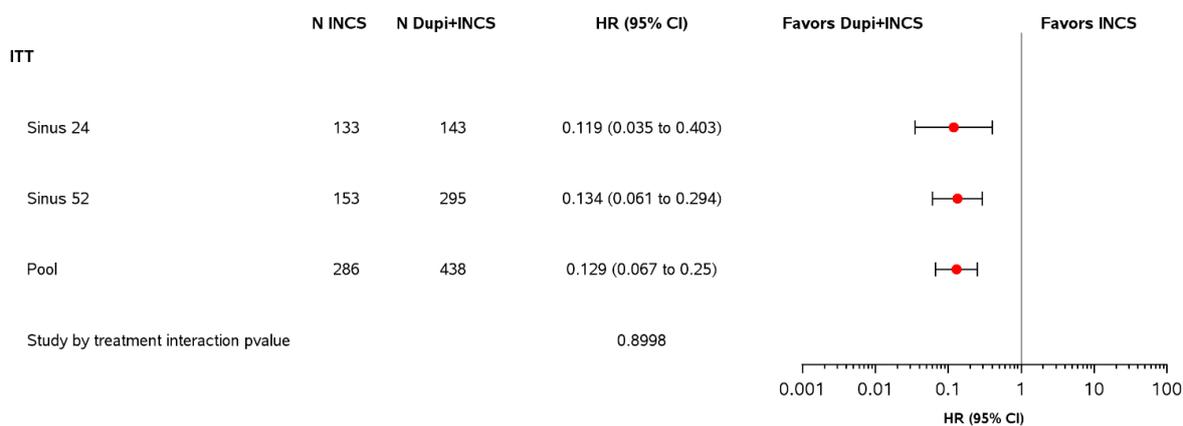


Abbildung 4-51: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Notwendigkeit von SCS aufgrund von Nasenpolypen zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-51). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. So war das Risiko für die Notwendigkeit einer SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen unter der Therapie mit Dupilumab + INCS um etwa 87 % geringer als unter INCS (HR [95 % KI]: 0,129 [0,067; 0,25]).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.9.4 Zeit bis zur ersten NNH-OP

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten NNH-OP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

NNH-OP ^a	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,c}		INCS ^b		Behandlungseffekt HR [95 % KI] p-Wert ^d
	N	n (%)	N	n (%)	
SINUS-24					
24 Wochen	143	3 (2,1)	133	9 (6,8)	0,309 [0,084; 1,145] 0,0789
SINUS-52					
24 Wochen	295	2 (0,7)	153	6 (3,9)	0,178 [0,036; 0,884] 0,0348
52 Wochen	295	2 (0,7)	153	13 (8,5)	0,106 [0,024; 0,475] 0,0033

a: NNH-OP ist operationalisiert als Notwendigkeit einer OP und umfasst sowohl geplante als auch während der Studie durchgeführte NNH-OPs.

b: Mometasonfuroat

c: Für die Analyse der Studie SINUS-52 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B) und ab Woche 24 Patienten in Arm B (Dupilumab Q4W + INCS) aufgrund der nicht zugelassenen Dupilumab-Dosierung zensiert.

d: Berechnet mittels Cox proportionalen Hazard Modell mit Behandlung, Asthma/NSAID-ERD Status, NNH-OP in der Vergangenheit und Region als Kovariablen, bei dem das Eintreten von SCS-Erhalt und/oder einer NNH-OP (tatsächliches oder geplantes Datum, das frühere beider Daten wurde genutzt) als Responsevariable festgesetzt war.

Daten ab dem Zeitpunkt einer durchgeführten NNH-OP oder Erhalt von SCS, werden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOFC) post-Baseline imputiert. Sind keine post-Baseline-Werte verfügbar, wird der Baseline-Wert imputiert; andere fehlenden Werte werden mittels Multipler Imputation (MI) ersetzt.

SCS: Systemische Kortikosteroide; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; INCS: Intranasale Kortikosteroide;

Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI:

Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

SINUS-24

Im Zeitraum von Baseline bis Woche 24 benötigten 3 Patienten (2,1 %) im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS eine NNH-OP als Notfalltherapie und 9 Patienten (6,8 %) im Kontrollarm (siehe Tabelle 4-63). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein numerischer Vorteil zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Im Zeitraum von Baseline bis Woche 24 benötigten 2 Patienten (0,7 %) im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS eine NNH-OP als Notfalltherapie und 6 Patienten (3,9 %) im Kontroll-arm. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier benötigten 2 Patienten (0,7 %) im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS eine NNH-OP und 13 Patienten (8,5 %) Patienten im Kontrollarm. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

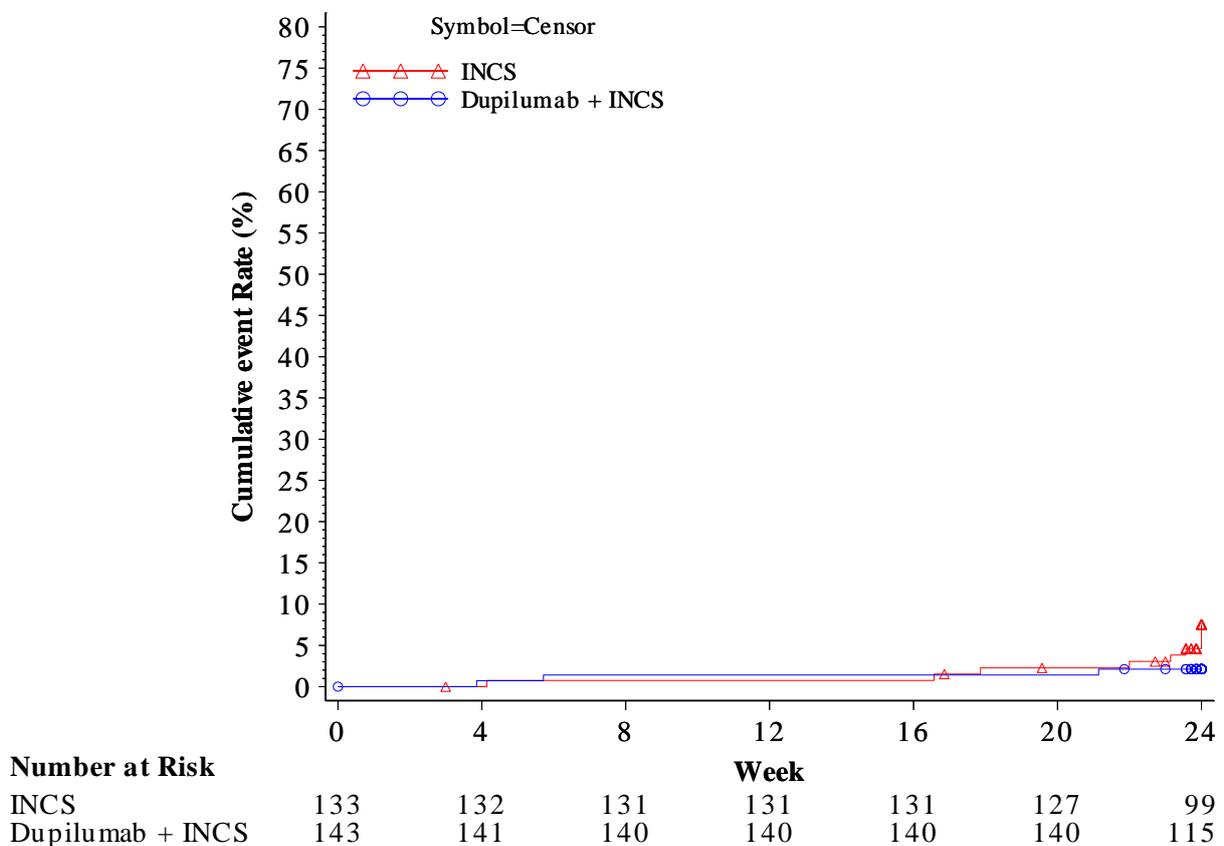


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten NNH-OP in der Studie SINUS-24; Dupilumab + INCS vs. INCS

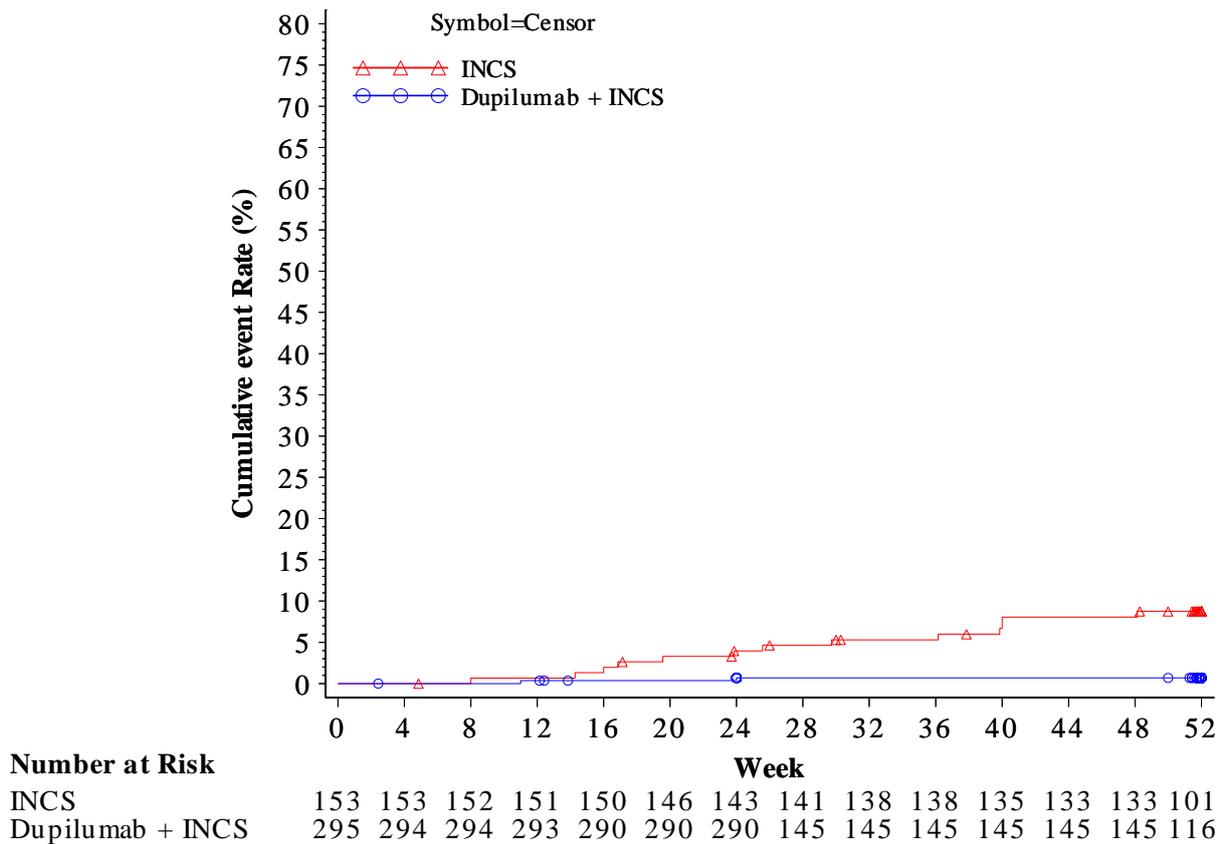


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten NNH-OP in der Studie SINUS-52; Dupilumab + INCS vs. INCS

(Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt [Arm A + B] und ab Woche 24 Patienten in Arm B [Dupilumab Q4W + INCS] zensiert)

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

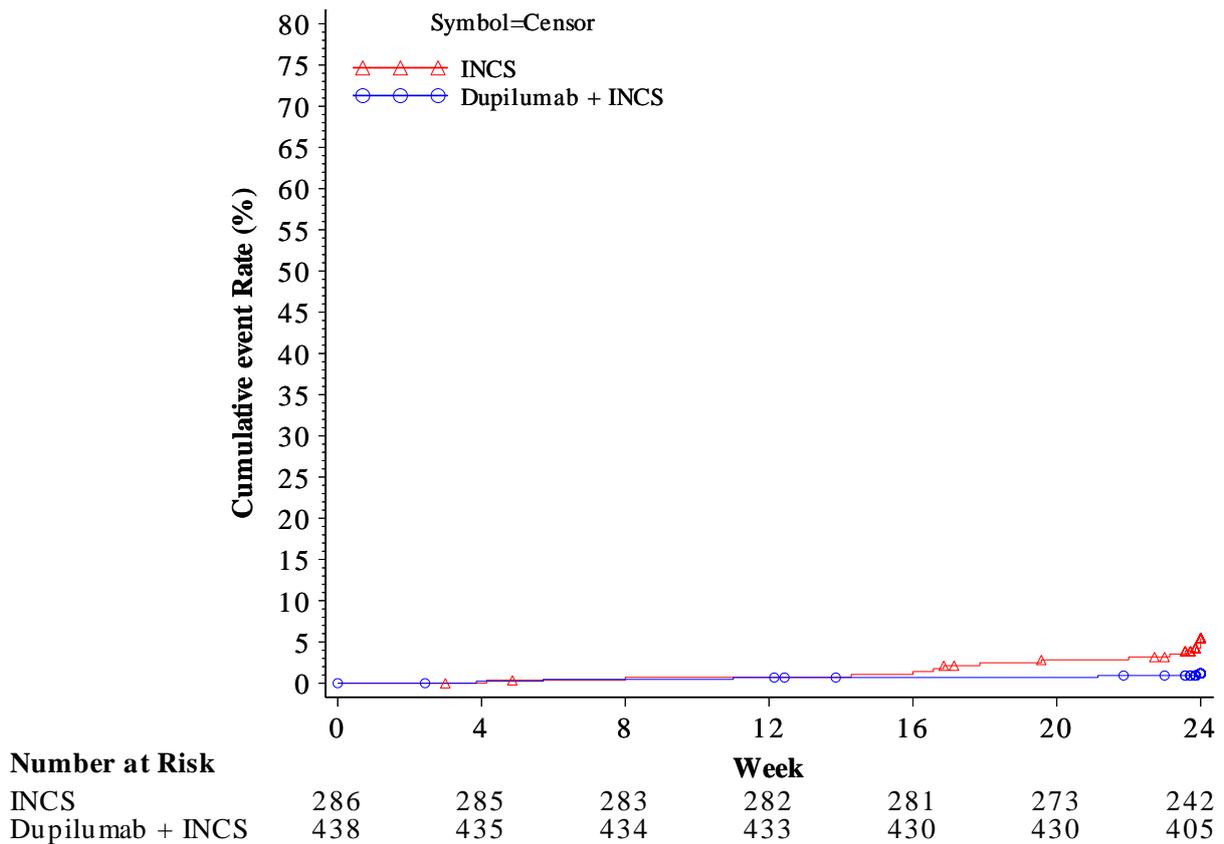


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten NNH-OP in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24); Dupilumab + INCS vs. INCS

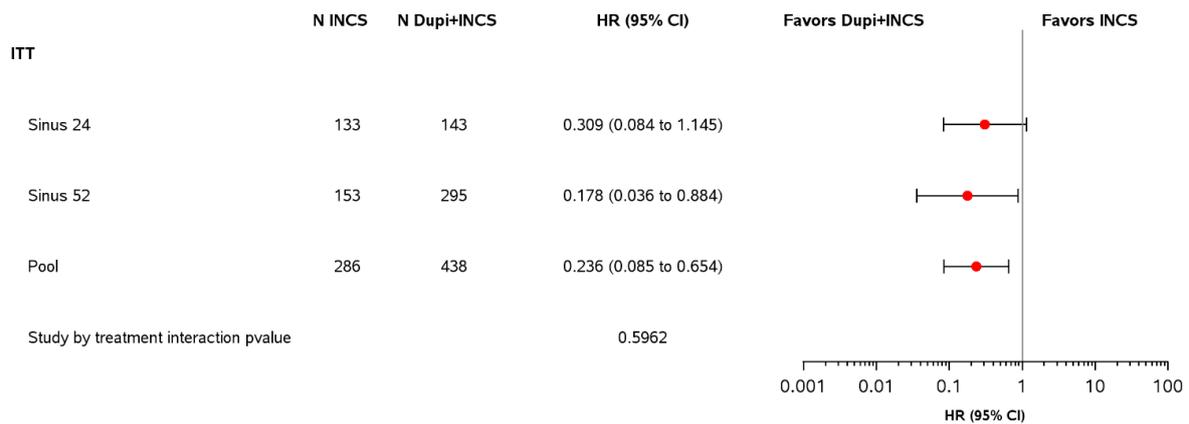


Abbildung 4-55: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten NNH-OP in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0055$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Notwendigkeit einer NNH-OP nach 24 Wochen zeigt eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-55). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils einen Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS, dieser Behandlungsunterschied ist in der Studie SINUS-52 statistisch signifikant. Die IPD-Meta-Analyse ergibt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p = 0,0055$) zugunsten von Dupilumab + INCS. So war das Risiko für die Notwendigkeit einer NNH-OP unter der Therapie mit Dupilumab + INCS um etwa 76 % geringer als unter INCS (HR [95 % KI]: 0,236 [0,085; 0,654]).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.10 Lebensqualität: SNOT-22

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung des SNOT-22 (Items zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)

Studie	Operationalisierung
SINUS-24	Operationalisierung analog zur Beschreibung unter der Endpunktkategorie Morbidität. <u>Darstellung im Dossier:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung in den einzelnen SNOT-22 Items zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Items 9 und 13 bis 22) zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline: <ul style="list-style-type: none"> - Schwindelgefühl - Probleme beim Einschlafen - Nächtliches Aufwachen - Kein erholsamer Schlaf - Müdigkeit beim Aufwachen - Erschöpfung - Verminderte Produktivität - Verminderte Konzentrationsfähigkeit - Frustration/Unruhe/Reizbarkeit - Traurigkeit - Verlegenheit
SINUS-52	Operationalisierung analog zur Beschreibung unter der Endpunktkategorie Morbidität. <u>Darstellung im Dossier:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung in den einzelnen SNOT-22 Items zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Items 9 und 13 bis 22) zu Woche 24 und Woche 52 im Vergleich zu Baseline (analog zur Darstellung der Studie SINUS-24)

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

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

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SNOT-22 (Items zur Lebensqualität) 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
SINUS-24	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SINUS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der randomisierten und doppelblinden Studien SINUS-24 und SINUS-52 ist niedrig. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Ergebnisse des Endpunkts SNOT-22 wurden unabhängig dargestellt und der Patientenfluss nachvollziehbar beschrieben. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-66: Ergebnisse für die Veränderung der einzelnen SNOT-22-Items zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SNOT-22	Dupilumab Q2W + INCS ^a					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	MWD [95 % KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Schwindelgefühl												
SINUS-24												
24 Wochen	137	0,78 (1,12)	135	0,36 (0,73)	-0,50 (0,08)	131	1,05 (1,32)	126	0,95 (1,22)	0,02 (0,08)	-0,53 [-0,74; -0,31] <0,0001	-0,601 [-0,844; -0,359]
SINUS-52												
24 Wochen	292	1,12 (1,36)	281	0,49 (0,90)	-0,65 (0,07)	152	1,25 (1,48)	141	0,91 (1,25)	-0,24 (0,09)	-0,40 [-0,60; -0,21] < 0,0001	-0,424 [-0,625; -0,222]
52 Wochen	147	1,17 (1,39)	143	0,52 (0,91)	-0,65 (0,09)	152	1,25 (1,48)	135	1,04 (1,35)	-0,17 (0,09)	-0,48 [-0,71; -0,25] < 0,0001	-0,369 [-0,602; -0,136]
Probleme beim Einschlafen												
SINUS-24												
24 Wochen	137	1,91 (1,56)	135	0,65 (1,01)	-1,24 (0,11)	131	1,97 (1,57)	126	1,48 (1,54)	-0,40 (0,11)	-0,84 [-1,11; -0,56] < 0,0001	-0,725 [-0,966; -0,484]

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

SNOT-22	Dupilumab Q2W + INCS ^a					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	MWD [95 % KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
SINUS-52												
24 Wochen	292	2,06 (1,61)	281	1,01 (1,21)	-1,07 (0,09)	152	2,09 (1,74)	141	1,53 (1,47)	-0,49 (0,11)	-0,58 [-0,82; -0,34] < 0,0001	-0,485 [-0,686; -0,284]
52 Wochen	147	1,97 (1,57)	143	0,76 (1,09)	-1,27 (0,10)	152	2,09 (1,74)	135	1,60 (1,42)	-0,47 (0,11)	-0,80 [-1,07; -0,54] < 0,0001	-0,481 [-0,713; -0,248]
Nächtliches Aufwachen												
SINUS-24												
24 Wochen	137	2,23 (1,56)	135	0,86 (1,02)	-1,40 (0,11)	131	2,30 (1,58)	126	1,80 (1,48)	-0,44 (0,11)	-0,96 [-1,24; -0,68] < 0,0001	-0,826 [-1,067; -0,585]
SINUS-52												
24 Wochen	292	2,41 (1,56)	281	1,19 (1,24)	-1,26 (0,09)	152	2,53 (1,53)	141	1,77 (1,42)	-0,67 (0,11)	-0,59 [-0,83; -0,35] < 0,0001	-0,488 [-0,688; -0,287]
52 Wochen	147	2,38 (1,54)	143	1,11 (1,24)	-1,34 (0,11)	152	2,53 (1,53)	135	1,83 (1,47)	-0,67 (0,11)	-0,67 [-0,95; -0,39] < 0,0001	-0,454 [-0,687; -0,222]

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

SNOT-22	Dupilumab Q2W + INCS ^a					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	MWD [95 % KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Kein erholsamer Schlaf												
SINUS-24												
24 Wochen	137	2,40 (1,59)	135	0,96 (1,10)	-1,42 (0,11)	131	2,34 (1,54)	126	1,78 (1,52)	-0,53 (0,12)	-0,89 [-1,19; -0,60] < 0,0001	-0,741 [-0,982; -0,500]
SINUS-52												
24 Wochen	292	2,39 (1,60)	281	1,12 (1,25)	-1,36 (0,09)	152	2,57 (1,67)	141	1,83 (1,53)	-0,65 (0,11)	-0,71 [-0,96; -0,46] < 0,0001	-0,570 [-0,771; -0,369]
52 Wochen	147	2,29 (1,60)	143	1,06 (1,21)	-1,37 (0,11)	152	2,57 (1,67)	135	1,82 (1,52)	-0,68 (0,11)	-0,70 [-0,98; -0,42] < 0,0001	-0,511 [-0,744; -0,278]
Müdigkeit beim Aufwachen												
SINUS-24												
24 Wochen	137	2,45 (1,55)	135	0,99 (1,06)	-1,48 (0,11)	131	2,40 (1,49)	126	1,77 (1,52)	-0,64 (0,11)	-0,85 [-1,13; -0,56] < 0,0001	-0,727 [-0,968; -0,486]
SINUS-52												
24 Wochen	292	2,39 (1,55)	281	1,30 (1,22)	-1,21 (0,08)	152	2,81 (1,55)	141	2,02 (1,48)	-0,58 (0,11)	-0,64 [-0,87; -0,40] < 0,0001	-0,545 [-0,748; -0,343]
52 Wochen	147	2,36 (1,53)	143	1,17 (1,27)	-1,31 (0,11)	152	2,81 (1,55)	135	1,94 (1,47)	-0,68 (0,11)	-0,63 [-0,90; -0,36] < 0,0001	-0,525 [-0,759; -0,291]

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

SNOT-22	Dupilumab Q2W + INCS ^a					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	MWD [95 % KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Erschöpfung												
SINUS-24												
24 Wochen	137	2,31 (1,51)	135	1,03 (1,06)	-1,33 (0,11)	131	2,34 (1,45)	126	1,75 (1,48)	-0,59 (0,11)	-0,74 [-1,02; -0,47] < 0,0001	-0,645 [-0,886; -0,404]
SINUS-52												
24 Wochen	292	2,23 (1,48)	281	1,27 (1,16)	-1,05 (0,08)	152	2,64 (1,55)	141	1,95 (1,43)	-0,47 (0,10)	-0,58 [-0,81; -0,36] < 0,0001	-0,530 [-0,733; -0,327]
52 Wochen	147	2,19 (1,39)	143	1,03 (1,26)	-1,29 (0,11)	152	2,64 (1,55)	135	1,80 (1,45)	-0,64 (0,11)	-0,65 [-0,92; -0,38] < 0,0001	-0,584 [-0,818; -0,349]
Verminderte Produktivität												
SINUS-24												
24 Wochen	137	2,20 (1,44)	135	0,74 (0,98)	-1,47 (0,10)	131	2,21 (1,46)	126	1,63 (1,40)	-0,55 (0,10)	-0,92 [-1,18; -0,66] < 0,0001	-0,852 [-1,093; -0,611]
SINUS-52												
24 Wochen	292	2,00 (1,52)	281	0,94 (1,09)	-1,17 (0,08)	152	2,26 (1,53)	141	1,53 (1,37)	-0,58 (0,10)	-0,59 [-0,81; -0,37] < 0,0001	-0,543 [-0,744; -0,341]
52 Wochen	147	1,97 (1,48)	143	0,85 (1,15)	-1,19 (0,10)	152	2,26 (1,53)	135	1,53 (1,40)	-0,58 (0,10)	-0,61 [-0,87; -0,35] < 0,0001	-0,567 [-0,800; -0,334]

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

SNOT-22	Dupilumab Q2W + INCS ^a					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	MWD [95 % KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Verminderte Konzentrationsfähigkeit												
SINUS-24												
24 Wochen	137	1,84 (1,46)	135	0,60 (0,87)	-1,24 (0,09)	131	1,76 (1,43)	126	1,41 (1,38)	-0,36 (0,10)	-0,88 [-1,13; -0,63] < 0,0001	-0,862 [-1,103; -0,621]
SINUS-52												
24 Wochen	292	1,91 (1,49)	281	0,94 (1,13)	-1,08 (0,08)	152	2,09 (1,58)	141	1,50 (1,42)	-0,52 (0,10)	-0,56 [-0,79; -0,34] < 0,0001	-0,500 [-0,701; -0,298]
52 Wochen	147	1,84 (1,49)	143	0,90 (1,14)	-1,06 (0,10)	152	2,09 (1,58)	135	1,43 (1,35)	-0,59 (0,10)	-0,47 [-0,72; -0,21] 0,0003	-0,500 [-0,733; -0,267]
Frustration/Unruhe/Reizbarkeit												
SINUS-24												
24 Wochen	137	1,94 (1,50)	135	0,70 (0,95)	-1,28 (0,10)	131	2,10 (1,36)	126	1,50 (1,35)	-0,50 (0,10)	-0,78 [-1,03; -0,53] < 0,0001	-0,739 [-0,980; -0,498]
SINUS-52												
24 Wochen	292	2,05 (1,56)	281	1,01 (1,17)	-1,11 (0,08)	152	2,32 (1,59)	141	1,62 (1,41)	-0,53 (0,10)	-0,58 [-0,80; -0,35] < 0,0001	-0,518 [-0,720; -0,317]
52 Wochen	147	2,00 (1,52)	143	0,90 (1,12)	-1,15 (0,10)	152	2,32 (1,59)	135	1,64 (1,43)	-0,53 (0,10)	-0,62 [-0,88; -0,36] < 0,0001	-0,512 [-0,745; 0,279]

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

SNOT-22	Dupilumab Q2W + INCS ^a					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	MWD [95 % KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Traurigkeit												
SINUS-24												
24 Wochen	137	1,34 (1,36)	135	0,47 (0,83)	-0,89 (0,08)	131	1,39 (1,32)	126	1,16 (1,30)	-0,20 (0,09)	-0,69 [-0,91; -0,47] < 0,0001	-0,747 [-0,988; -0,506]
SINUS-52												
24 Wochen	292	1,56 (1,59)	281	0,69 (1,04)	-0,92 (0,07)	152	1,75 (1,62)	141	1,27 (1,46)	-0,38 (0,09)	-0,54 [-0,74; -0,33] < 0,0001	-0,529 [-0,730; -0,327]
52 Wochen	147	1,46 (1,54)	143	0,64 (1,05)	-0,89 (0,10)	152	1,75 (1,62)	135	1,27 (1,35)	-0,38 (0,10)	-0,50 [-0,75; -0,26] < 0,0001	-0,497 [-0,730; -0,264]
Verlegenheit												
SINUS-24												
24 Wochen	137	1,23 (1,34)	135	0,33 (0,63)	-0,96 (0,08)	131	1,39 (1,43)	126	1,10 (1,33)	-0,22 (0,09)	-0,73 [-0,95; -0,52] < 0,0001	-0,832 [-1,073; -0,591]
SINUS-52												
24 Wochen	292	1,56 (1,61)	281	0,55 (0,97)	-1,04 (0,07)	152	1,71 (1,71)	141	1,21 (1,37)	-0,39 (0,09)	-0,64 [-0,84; -0,44] < 0,0001	-0,647 [-0,848; -0,446]
52 Wochen	147	1,33 (1,64)	143	0,49 (0,92)	-1,00 (0,09)	152	1,71 (1,71)	135	1,14 (1,40)	-0,49 (0,09)	-0,52 [-0,74; -0,29] < 0,0001	-0,606 [-0,840; -0,372]
a: Mometasonfuroat												
b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).												

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

SNOT-22	Dupilumab Q2W + INCS^a					INCS^a					Behandlungseffekt	
Studie	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE)	MWD [95 % KI] p-Wert^a	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
<p>c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference. Die Berechnung basiert auf einem ANCOVA-Modell mit dem korrespondierenden Baselinewert, Behandlungsgruppe (Dupilumab + INCS; INCS) sowie Asthma/NSAID-ERD (ja; nein); NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (Asien*; Lateinamerika*; Osteuropa; westliche Länder) als Kovariablen. Werte, die nach SCS-Notfalltherapie beobachtet wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Werte nach NNH-OP wurden als fehlend deklariert und mittels Worst Observation Carried Forward (WOFC) ersetzt; andere fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.</p> <p>*Nur für SINUS-52 zutreffend.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EOT: End of Treatment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test</p>												

SINUS-24

Die Ergebnisse für die Veränderung in den einzelnen Items des SNOT-22 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Tabelle 4-66) sind konsistent mit den Ergebnissen des Gesamtscores. So zeigt sich zu Woche 24 für alle Items ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Die Ergebnisse für die Veränderung in den einzelnen Items des SNOT-22, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind konsistent mit den Ergebnissen des Gesamtscores. So zeigt sich zu Woche 24 für alle 11 Items ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Zu Woche 52 ist ebenfalls für alle 11 Items ein statistisch signifikanter und für 10 von 11 Items ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS.

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.

Die Meta-Analyse zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage. Die Einzelstudienresultate zeigen für alle einzelnen Items jeweils ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog zu den Einzelstudienresultaten ergibt die Meta-Analyse für alle einzelnen Items jeweils einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab, der für alle einzelnen Items klinisch relevant ist.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die Veränderung in den einzelnen Items des SNOT-22 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab herangezogen, sind jedoch ergänzend in Anhang 4-G des Dossiers dargestellt. Der Zusatznutzen für die Ergebnisse des SNOT-22 wird anhand der Veränderung des Gesamtscores sowie dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Gesamtscore von $\geq 8,9$ Punkten bewertet.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.11 Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
SINUS-24	<p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der Safety-Population. Es werden alle unerwünschten Ereignisse dargestellt, die während der Treatment Emergent Period auftraten. Die Treatment Emergent Period war definiert als Zeitraum zwischen der ersten Verabreichung des Prüfartzneimittels und der letzten Verabreichung +98 Tage. Daten zur Sicherheit wurden entsprechend internationaler Standards erfasst und anhand der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.0 zusammengefasst.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches ungünstige medizinische Ereignis. Dieses muss nicht zwingend mit der Therapie in Verbindung stehen.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist definiert als ein UE, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Führt zum Tode • Ist lebensbedrohlich • Erfordert eine Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung • Führt zu einer anhaltenden oder signifikanten Beeinträchtigung/Unfähigkeit • Führt zu einer angeborenen Anomalie oder einem Geburtsfehler • Ist ein wichtiges medizinisches Ereignis, das den Patienten gefährdet <p>Ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (UESI) wird definiert als UE der folgenden Kategorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaphylaktische Reaktion • Hypersensitivität (medizinisch bestätigt) • Schwere Reaktionen an der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden andauern • Ernsthafte oder schwerwiegende Infektion • Parasitische Infektion • Opportunistische Infektion • Leberstörung, die möglicherweise mit dem zu untersuchenden Arzneimittel in Verbindung steht • Schwangerschaft • Symptomatische Überdosierung des Prüfartzneimittels • Symptomatische Überdosierung eines Nicht-Prüfartzneimittels <p>Falls bei unerwünschten Ereignissen nach MedRA SOC oder PT in der Studienpopulation ein Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen besteht, werden die entsprechenden unerwünschten Ereignisse dargestellt. Da die Ereignisraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche in der Studie sehr gering sind, werden die Endpunkte nicht auf SOC und PT Ebene dargestellt.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bis Woche 24 • Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bis Woche 24 • Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die zum dauerhaften Therapieabbruch führten bis Woche 24

	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) bis Woche 24 • Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied von mehr als fünf Prozent ($\geq 5\%$) zwischen den Behandlungsgruppen nach MedDRA SOC und PT bis Woche 24
SINUS-52	<p><u>Operationalisierung</u></p> <p>Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen wurden analog zur Studie SINUS-24 operationalisiert. Die Auswertung erfolgt auf Grundlage der Safety-Population. Es werden alle unerwünschten Ereignisse dargestellt, die während der Treatment Emergent Period auftraten. Für die Auswertung zu Woche 52 war die Treatment Emergent Period definiert als Zeitraum zwischen der ersten Verabreichung des Prüfartzeimittels und der letzten Verabreichung +98 Tage. Für die Auswertung zu Woche 24 einschließlich der IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die im Zeitraum zwischen der ersten Verabreichung des Prüfartzeimittels und Tag 169 (Woche 24) oder der letzten Verabreichung +98 Tage auftraten, das frühere der beiden Daten wurde genutzt.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse bis Woche 24 und Woche 52 • Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bis Woche 24 und Woche 52 • Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die zum dauerhaften Therapieabbruch führten bis Woche 24 und Woche 52 • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) bis Woche 24 und Woche 52 • Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied von mehr als fünf Prozent ($\geq 5\%$) zwischen den Behandlungsgruppen nach MedDRA SOC und PT bis Woche 24 und Woche 52

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 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SINUS-24	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SINUS-52	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studien SINUS-24 und SINUS-52 ist niedrig. Die Analysen bezüglich der unerwünschten Ereignisse wurden mit der Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

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

4.3.1.3.1.11.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

UE	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a		Behandlungseffekt
Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]; p-Wert ^c RR [95 % KI]; p-Wert ^c RD in % [95 % KI]; p-Wert ^c
SINUS-24					
24 Wochen	143	93 (65,0)	132	93 (70,5)	0,780 [0,468; 1,299]; 0,3385 0,923 [0,783; 1,088]; 0,3374 -5,420 [-16,499; 5,660]; 0,3364
SINUS-52					
24 Wochen	297	221 (74,4)	150	122 (81,3)	0,667 [0,410; 1,087]; 0,1039 0,915 [0,826; 1,013]; 0,0869 -6,923 [-14,914; 1,068]; 0,0894
52 Wochen	149	125 (83,9)	150	138 (92,0)	0,453 [0,217; 0,946]; 0,0353 0,912 [0,838; 0,993]; 0,0336 -8,107 [-15,465; -0,750]; 0,0309
a: Mometasonfuroat b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B). c: OR, RR und RD berechnet mithilfe der SAS Prozedur GLIMMIX mit Behandlungsgruppe als Kovariable. INCS: Intranasale Kortikosteroide; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

SINUS-24

Im Zeitraum von Baseline bis Woche 24 erlitten 93 Patienten (65,0 %) im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS mindestens ein unerwünschtes Ereignis und im Kontrollarm 93 Patienten (70,5 %) (siehe Tabelle 4-69). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein numerischer Vorteil zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS, jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

SINUS-52

Im Zeitraum von Baseline bis Woche 24 erlitten 221 Patienten (74,4 %), die mit Dupilumab + INCS behandelt wurden, mindestens ein unerwünschtes Ereignis und im Kontrollarm 122 Patienten (81,3 %). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein numerischer Vorteil zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS, jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Nach Woche 52 ist ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erlitten 125 Patienten (83,9 %) bei Behandlung mit Dupilumab + INCS mindestens ein unerwünschtes Ereignis und im Kontrollarm 138 Patienten (92,0 %). Die Sicherheitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine sehr gute Verträglichkeit von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS.

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

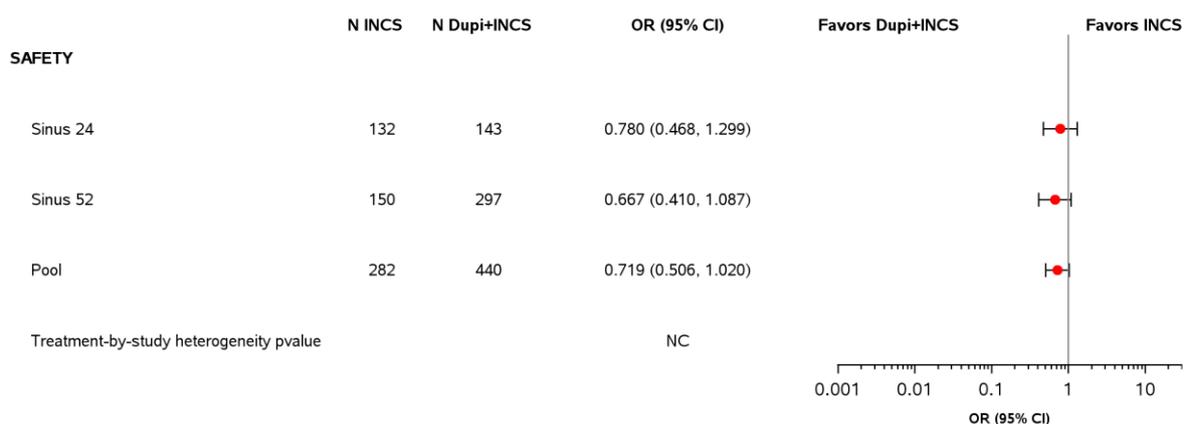


Abbildung 4-56: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0647$)

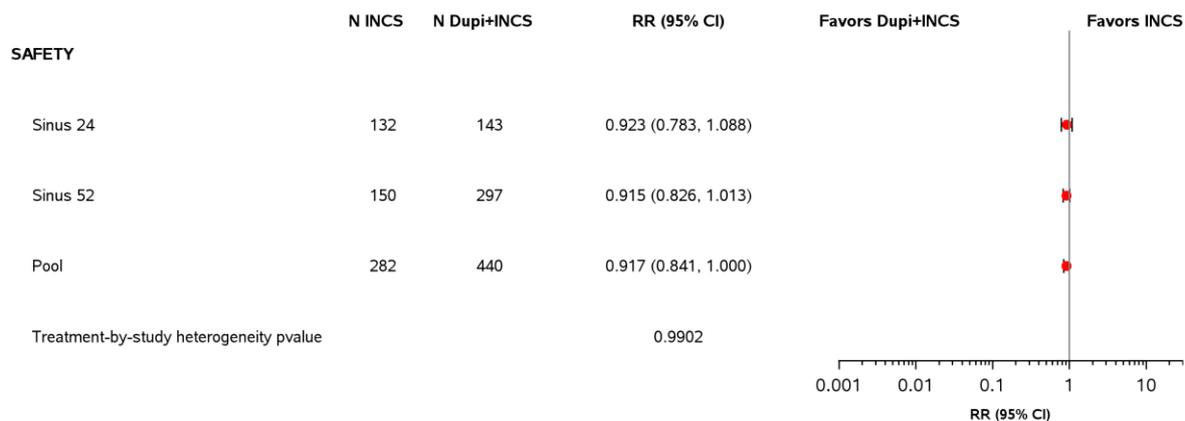


Abbildung 4-57: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0503$)

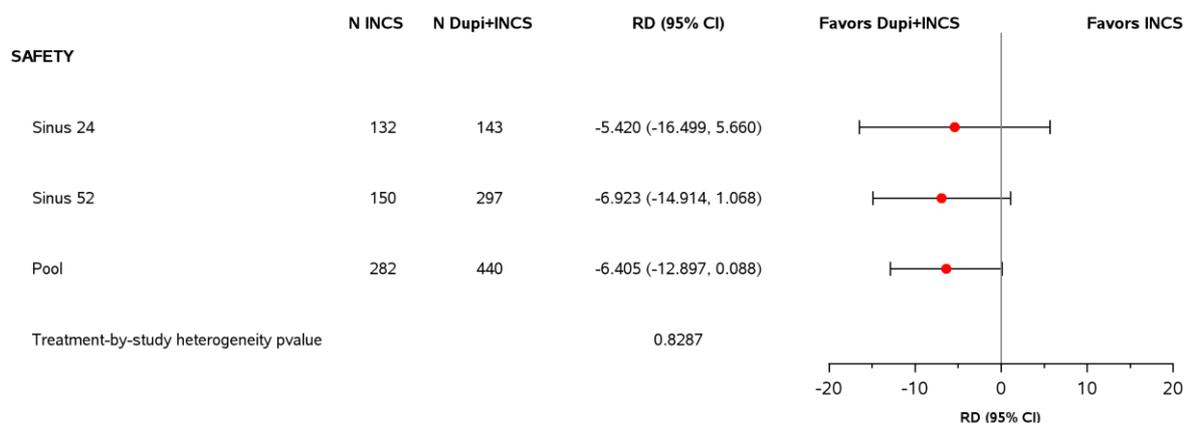


Abbildung 4-58: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0532$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für unerwünschte Ereignisse zeigt nach 24 Wochen eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-56 bis Abbildung 4-58). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudien-ergebnisse zeigen jeweils einen numerischen Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS, jedoch keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied. Analog zu den Einzelstudien-ergebnissen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen numerischen, jedoch statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Ergebnisse zeigen die gute Verträglichkeit von Dupilumab + INCS.

4.3.1.3.1.11.2 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-70: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

SUE	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a		Behandlungseffekt
Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]; p-Wert ^c RR [95 % KI]; p-Wert ^c RD in % [95 % KI]; p-Wert ^c
SINUS-24					
24 Wochen	143	6 (4,2)	132	19 (14,4)	0,260 [0,100; 0,677]; 0,0059 0,291 [0,120; 0,710]; 0,0069 -10,198 [-17,059; -3,337]; 0,0037
SINUS-52					
24 Wochen	297	10 (3,4)	150	9 (6,0)	0,546 [0,216; 1,377]; 0,1992 0,561 [0,232; 1,355]; 0,1983 -2,633 [-6,964; 1,698]; 0,2328
52 Wochen	149	8 (5,4)	150	16 (10,7)	0,475 [0,196; 1,151]; 0,0989 0,503 [0,221; 1,144]; 0,1010 -5,298 [-11,447; 0,851]; 0,0910
a: Mometasonfuroat b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B). c: OR, RR und RD berechnet mithilfe der SAS Prozedur GLIMMIX mit Behandlungsgruppe als Kovariable. INCS: Intranasale Kortikosteroide; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

SINUS-24

Im Zeitraum von Baseline bis Woche 24 erlitten 6 Patienten (4,2 %) im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und im Kontrollarm 19 Patienten (14,4 %) (siehe Tabelle 4-70). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

SINUS-52

Im Zeitraum von Baseline bis Woche 24 erlitten 10 Patienten (3,4 %), die mit Dupilumab + INCS behandelt wurden, mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und im Kontrollarm 9 Patienten (6,0 %). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein numerischer Vorteil zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS, jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Nach Woche 52 ist ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier erlitten 8 Patienten (5,4 %) bei Behandlung mit Dupilumab + INCS mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und im Kontrollarm 16 Patienten (10,7 %). Die Sicherheitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine sehr gute Verträglichkeit von Dupilumab als Add-on-Therapie.

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

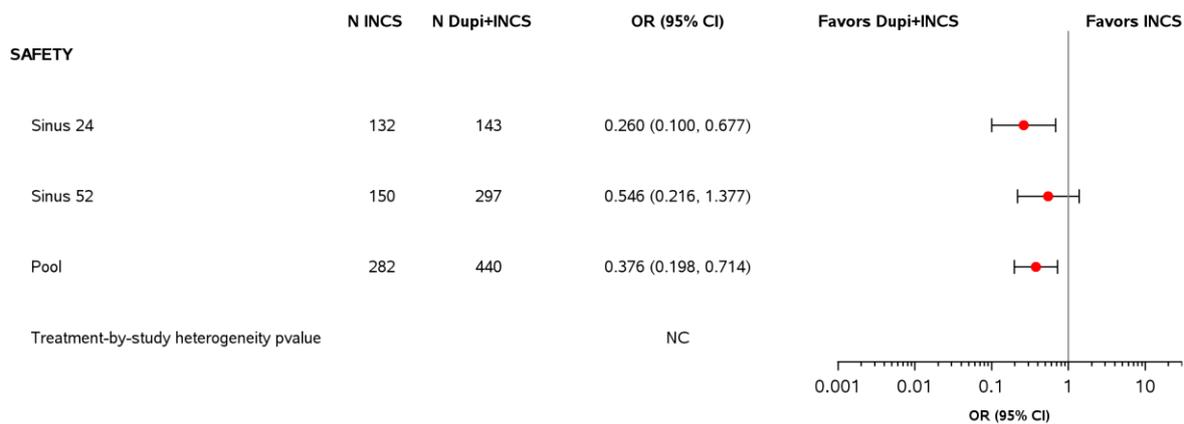


Abbildung 4-59: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0029$)

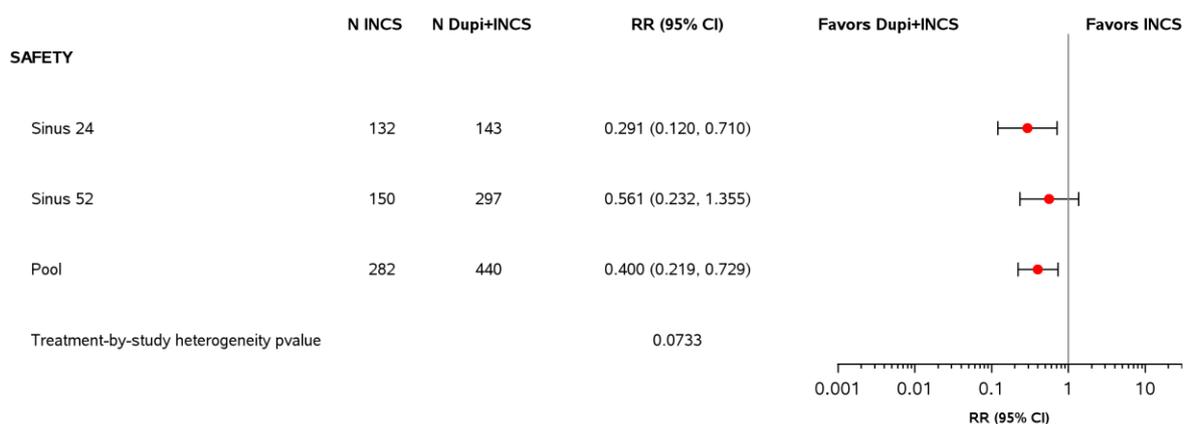


Abbildung 4-60: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0028$)

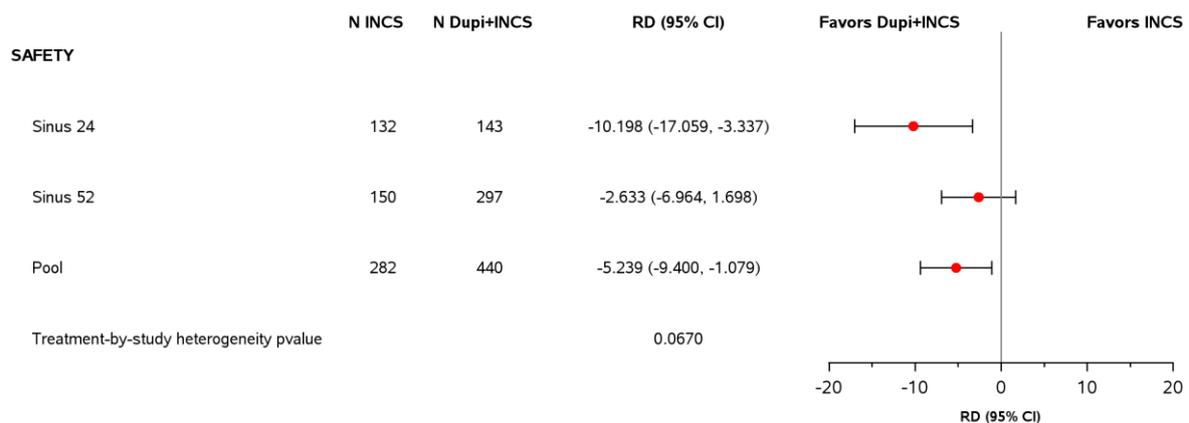


Abbildung 4-61: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0136$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt nach 24 Wochen eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-59 bis Abbildung 4-61). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils einen Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS. In der Studie SINUS-24 besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied in der Studie SINUS-52 ist der Vorteil zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant. Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR [95 % KI; p-Wert: 0,400 [0,219; 0,729]; 0,0028). Die Ergebnisse zeigen eine gute Verträglichkeit von Dupilumab + INCS.

4.3.1.3.1.11.3 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Therapieabbruch	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a		Behandlungseffekt
Studie	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]; p-Wert ^c RR [95 % KI]; p-Wert ^c RD in % [95 % KI]; p-Wert ^c
SINUS-24					
24 Wochen	143	5 (3,5)	132	3 (2,3)	1,558 [0,363; 6,694]; 0,5498 1,538 [0,373; 6,352]; 0,5503 1,224 [-2,734; 5,182]; 0,5432
SINUS-52					
24 Wochen	297	6 (2,0)	150	12 (8,0)	0,237 [0,087; 0,647]; 0,0050 0,253 [0,096; 0,661]; 0,0052 -5,980 [-10,619; -1,340]; 0,0117
52 Wochen	149	6 (4,0)	150	17 (11,3)	0,328 [0,125; 0,861]; 0,0237 0,355 [0,144; 0,880]; 0,0254 -7,306 [-13,306; -1,307]; 0,0172
a: Mometasonfuroat b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B). c: OR, RR und RD berechnet mithilfe der SAS Prozedur GLIMMIX mit Behandlungsgruppe als Kovariable. INCS: Intranasale Kortikosteroide; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

SINUS-24

Im Zeitraum von Baseline bis Woche 24 brachen 5 Patienten (3,5 %) im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS und 3 Patienten (2,3 %) im Kontrollarm die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses dauerhaft ab (siehe Tabelle 4-71). Zu diesem Zeitpunkt besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Therapie mit Dupilumab + INCS und dem Kontrollarm.

SINUS-52

Im Zeitraum von Baseline bis Woche 24 brachen 6 Patienten (2,0 %), die mit Dupilumab + INCS behandelt wurden, und 12 Patienten (8,0 %) im Kontrollarm die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses dauerhaft ab. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS. Nach Woche 52 ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten. Hier brachen 6 Patienten (4,0 %) im Behandlungsarm mit Dupilumab + INCS und 17 Patienten (11,3 %) im Kontrollarm die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses dauerhaft ab. Die Sicherheitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine sehr gute Verträglichkeit von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS.

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

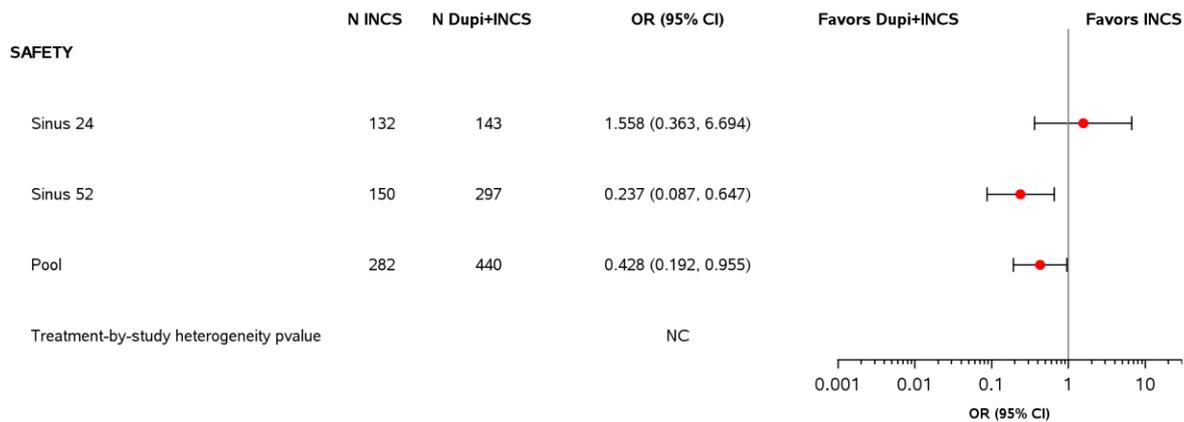


Abbildung 4-62: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0384$)

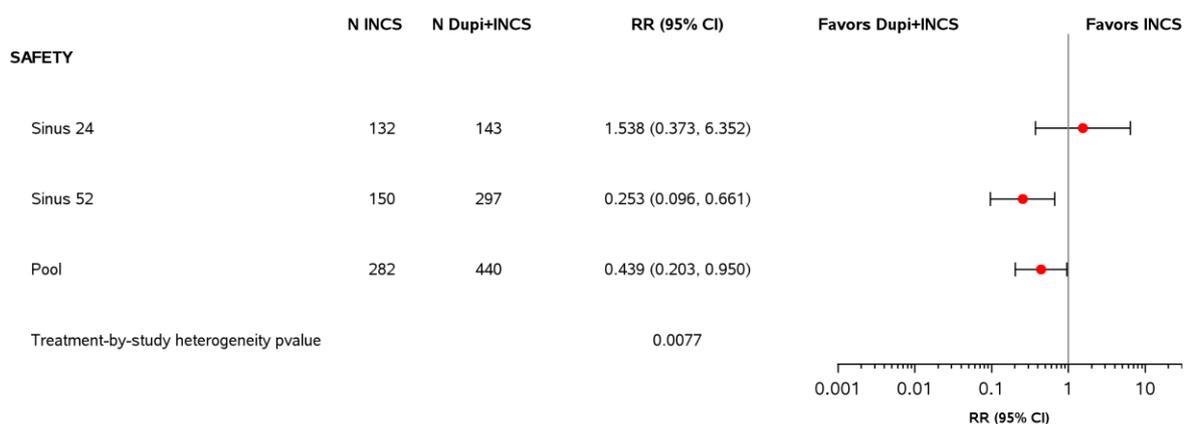


Abbildung 4-63: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0367$)

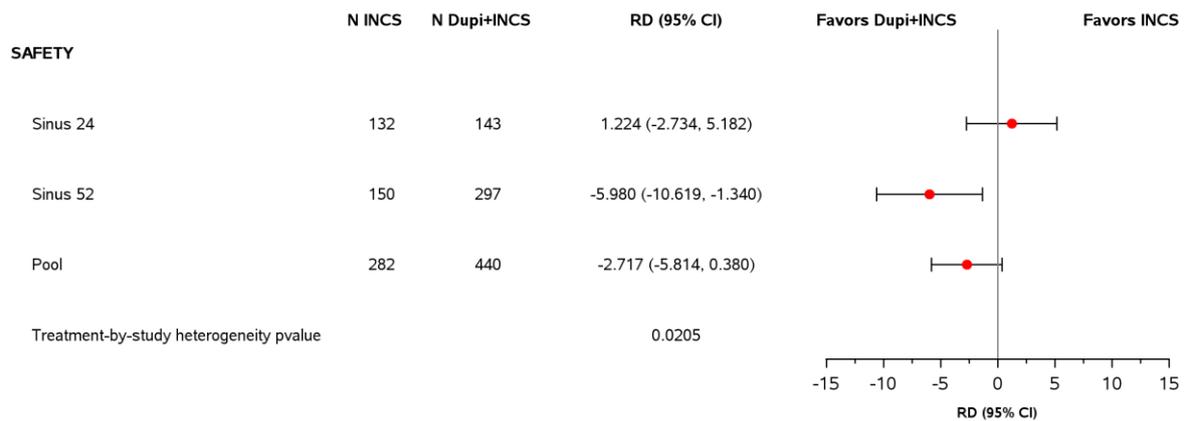


Abbildung 4-64: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0854$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt nach 24 Wochen eine heterogene Datenlage (Abbildung 4-62 bis Abbildung 4-64). Die IPD-Meta-Analyse ist daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet.

4.3.1.3.1.11.4 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – RCT

Tabelle 4-72: Gesamtraten der einzelnen UESI in der Studie SINUS-24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab Q2W + INCS ^a		INCS ^a	
	n	%	n	%
SINUS-24	N = 143		N = 132	
24 Wochen	n	%	n	%
UESI				
Anaphylaktische Reaktion	0	0,0	0	0,0
Hypersensitivität (medizinisch bestätigt)	3	2,1	4	3,0
Schwere Reaktionen an der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden andauern	0	0,0	0	0,0
Ernsthafte oder schwerwiegende Infektion	2	1,4	5	3,8
Parasitische Infektion	0	0,0	1	0,8
Opportunistische Infektion	0	0,0	1	0,8
Leberstörung, die möglicherweise mit dem zu untersuchenden Arzneimittel in Verbindung steht	1	0,7	0	0,0
Schwangerschaft	0	0,0	0	0,0
Symptomatische Überdosierung des Prüfartzeimittels	0	0,0	0	0,0
Symptomatische Überdosierung eines Nicht-Prüfartzeimittels	0	0,0	0	0,0
a: Mometasonfuroat				
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; INCS: Intranasale Kortikosteroide; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse				

Tabelle 4-73: Gesamtraten der einzelnen UESI in der Studie SINUS-52 bis Woche 24 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab Q2W + INCS ^a		INCS ^a	
	N = 297		N = 150	
24 Wochen	n	%	n	%
UESI				
Anaphylaktische Reaktion	0	0,0	0	0,0
Hypersensitivität (medizinisch bestätigt)	4	1,3	2	1,3
Schwere Reaktionen an der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden andauern	1	0,3	0	0,0
Ernsthafte oder schwerwiegende Infektion	3	1,0	1	0,7
Parasitische Infektion	0	0,0	0	0,0
Opportunistische Infektion	0	0,0	0	0,0
Leberstörung, die möglicherweise mit dem zu untersuchenden Arzneimittel in Verbindung steht	1	0,3	0	0,0
Schwangerschaft	0	0,0	1	0,7
Symptomatische Überdosierung des Prüfarzneimittels	0	0,0	0	0,0
Symptomatische Überdosierung eines Nicht-Prüfarzneimittels	0	0,0	0	0,0
a: Mometasonfuroat N: Anzahl der Patientenn; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; INCS: Intranasale Kortikosteroide; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse				

Tabelle 4-74: Gesamtraten der einzelnen UESI in der Studie SINUS-52 bis Woche 52 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab Q2W + INCS ^a		INCS ^a	
	N = 149		N = 150	
52 Wochen	n	%	n	%
UESI				
Anaphylaktische Reaktion	0	0,0	0	0,0
Hypersensitivität (medizinisch bestätigt)	6	4,0	8	5,3
Schwere Reaktionen an der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden andauern	0	0,0	0	0,0
Ernsthafte oder schwerwiegende Infektion	4	2,7	6	4,0
Parasitische Infektion	0	0,0	0	0,0
Opportunistische Infektion	0	0,0	1	0,7
Leberstörung, die möglicherweise mit dem zu untersuchenden Arzneimittel in Verbindung steht	1	0,7	1	0,7
Schwangerschaft	0	0,0	1	0,7
Symptomatische Überdosierung des Prüfartzeimittels	0	0,0	0	0,0
Symptomatische Überdosierung eines Nicht-Prüfartzeimittels	0	0,0	0	0,0
a: Mometasonfuroat N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Q2W: einmal alle zwei Wochen; INCS: Intranasale Kortikosteroide; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse				

UESI mit einem Unterschied ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 traten keine UESI mit einem Unterschied ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen auf. Von der detaillierten Darstellung der Ergebnisse wird daher abgesehen.

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

Tabelle 4-75: IPD-Meta-Analyse für die Gesamtraten der einzelnen UESI in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS

Studie	Dupilumab Q2W + INCS ^a		INCS ^a	
	n	%	n	%
SINUS-24/SINUS-52	N = 440		N = 282	
24 Wochen	n	%	n	%
UESI				
Anaphylaktische Reaktion	0	0,0	0	0,0
Hypersensitivität (medizinisch bestätigt)	7	1,6	6	2,1
Schwere Reaktionen an der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden andauern	1	0,2	0	0,0
Ernsthafte oder schwerwiegende Infektion	5	1,1	6	2,1
Parasitische Infektion	0	0,0	1	0,4
Opportunistische Infektion	0	0,0	1	0,4
Leberstörung, die möglicherweise mit dem zu untersuchenden Arzneimittel in Verbindung steht	2	0,5	0	0,0
Schwangerschaft	0	0,0	1	0,4
Symptomatische Überdosierung des Prüfarzneimittels	0	0,0	0	0,0
Symptomatische Überdosierung eines Nicht-Prüfarzneimittels	0	0,0	0	0,0
a: Mometasonfuroat n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: einmal alle zwei Wochen; INCS: Intrasale Kortikosteroide				

UESI mit einem Unterschied ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen

In der IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 traten keine UESI mit einem Unterschied von ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen auf. Von der detaillierten Darstellung der Ergebnisse wird daher abgesehen.

4.3.1.3.1.11.5 Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach MedDRA – RCT

Tabelle 4-76: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach MedDRA SOC und PT in der Studie SINUS-24

UE $\geq 5\%$	Dupilumab Q2W + INCS ^a		INCS ^a		Behandlungseffekt
SINUS-24 SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]; p-Wert ^b RR [95 % KI]; p-Wert ^b RD in % [95 % KI]; p-Wert ^b
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
24 Wochen	143	45 (31,5)	132	50 (37,9)	0,753 [0,457; 1,242]; 0,2655 0,831 [0,599; 1,153]; 0,2659 -6,410 [-17,704; 4,883]; 0,2648
PT Bronchitis					
24 Wochen	143	0 (0,0)	132	8 (6,1)	0,118 [0,029; 0,481]; 0,0029 ^c 0,000 [NB]; 0,9751 -6,061 [NB]; < 0,0001
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
24 Wochen	143	38 (26,6)	132	44 (33,3)	0,724 [0,430; 1,218]; 0,2227 0,797 [0,553; 1,149]; 0,2233 -6,760 [-17,629; 4,109]; 0,2218
PT Nasenpolypen					
24 Wochen	143	17 (11,9)	132	24 (18,2)	0,607 [0,309; 1,193]; 0,1469 0,654 [0,367; 1,164]; 0,1483 -6,294 [-14,783; 2,196]; 0,1456
PT Asthma					
24 Wochen	143	3 (2,1)	132	10 (7,6)	0,261 [0,070; 0,977]; 0,0462 0,277 [0,077; 0,990]; 0,0482 -5,478 [-10,589; -0,367]; 0,0358
a: Mometasonfuroat b: OR, RR und RD berechnet mithilfe der SAS Prozedur GLIMMIX mit Behandlungsgruppe als Kovariable. c: Peto Odds Ratio bei Ereignisraten ≤ 1 berechnet nach einer Methode von Yusuf et al. 1985 [41], der zugehörige p-Wert wurde mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet. INCS: Intranasale Kortikosteroide; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term; NB: Nicht berechnet MedDRA Version 21.0					

In der Studie SINUS-24 ergibt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die *SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* ein numerischer Vorteil zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS, jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gegenüber dem Kontrollarm (siehe Tabelle 4-76). Für den untergeordneten *PT: Bronchitis* ist bezogen auf das Peto Odds Ratio ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS zu beobachten.

Für die *SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* ergibt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit (+ 98 Tage) ein numerischer Vorteil zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS, jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied gegenüber dem Kontrollarm. Für den untergeordneten *PT: Nasenpolypen* ist ebenfalls ein numerischer Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS zu beobachten, für den *PT: Asthma* besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS.

Tabelle 4-77: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach MedDRA SOC und PT in der Studie SINUS-52 zu Woche 24

UE $\geq 5\%$	Dupilumab Q2W + INCS ^a		INCS ^a		Behandlungseffekt
SINUS-52 SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]; p-Wert ^b RR [95 % KI]; p-Wert ^b RD in % [95 % KI]; p-Wert ^b
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
24 Wochen	297	113 (38,0)	150	77 (51,3)	0,582 [0,391; 0,867]; 0,0078 0,741 [0,599; 0,918]; 0,0061 -13,286 [-23,032; -3,540]; 0,0077
PT Sinusitis					
24 Wochen	297	5 (1,7)	150	11 (7,3)	0,216 [0,074; 0,637]; 0,0055 0,230 [0,081; 0,651]; 0,0057 -5,650 [-10,083; -1,217]; 0,0126
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
24 Wochen	297	56 (18,9)	150	53 (35,3)	0,425 [0,273; 0,663]; 0,0002 0,534 [0,387; 0,736]; 0,0001 -16,478 [-25,351; -7,605]; 0,0003
PT Nasenpolypen					
24 Wochen	297	6 (2,0)	150	16 (10,7)	0,173 [0,066; 0,452]; 0,0004 0,189 [0,075; 0,475]; 0,0004 -8,646 [-13,853; -3,440]; 0,0012
PT Asthma					
24 Wochen	297	7 (2,4)	150	12 (8,0)	0,278 [0,107; 0,722]; 0,0088 0,295 [0,118; 0,735]; 0,0089 -5,643 [-10,328; -0,959]; 0,0183
PT Epistaxis					
24 Wochen	297	15 (5,1)	150	16 (10,7)	0,445 [0,213; 0,930]; 0,0313 0,473 [0,240; 0,933]; 0,0308 -5,616 [-11,163; -0,069]; 0,0472
a: Mometasonfuroat					
b: OR, RR und RD berechnet mithilfe der SAS Prozedur GLIMMIX mit Behandlungsgruppe als Kovariable.					
INCS: Intranasale Kortikosteroide; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis					
MedDRA Version 21.0					

In der Studie SINUS-52 ergibt sich nach 24-wöchiger Behandlungszeit für die *SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS (siehe Tabelle 4-77). Für den untergeordneten *PT: Sinusitis* ist zu diesem Zeitpunkt ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS zu beobachten.

Auch für die *SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* besteht zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS. Auch den untergeordneten *PT: Nasenpolypen*, *PT: Asthma* und *PT: Epistaxis* zeigt sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS.

Zu Woche 24 besteht damit für alle unerwünschten Ereignisse, die mit einem Unterschied von $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen auftraten, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS.

Tabelle 4-78: Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach MedDRA SOC und PT in der Studie SINUS-52 zu Woche 52

UE $\geq 5\%$	Dupilumab Q2W + INCS ^a		INCS ^a		Behandlungseffekt
SINUS-52 SOC PT	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI]; p-Wert ^b RR [95 % KI]; p-Wert ^b RD in % [95 % KI]; p-Wert ^b
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
52 Wochen	149	85 (57,0)	150	100 (66,7)	0,664 [0,414; 1,064]; 0,0885 0,856 [0,715; 1,025]; 0,0899 -9,620 [-20,623; 1,383]; 0,0864
PT Akute Sinusitis					
52 Wochen	149	5 (3,4)	150	16 (10,7)	0,291 [0,103; 0,819]; 0,0196 0,315 [0,118; 0,840]; 0,0212 -7,311 [-13,058; -1,564]; 0,0128
PT Sinusitis					
52 Wochen	149	9 (6,0)	150	17 (11,3)	0,503 [0,216; 1,171]; 0,1107 0,533 [0,245; 1,161]; 0,1128 -5,293 [-11,673; 1,086]; 0,1036
PT Infektion der oberen Atemwege					
52 Wochen	149	10 (6,7)	150	20 (13,3)	0,468 [0,210; 1,040]; 0,0622 0,503 [0,243; 1,042]; 0,0643 -6,622 [-13,412; 0,169]; 0,0559
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
52 Wochen	149	48 (32,2)	150	75 (50,0)	0,475 [0,297; 0,762]; 0,0021 0,644 [0,485; 0,856]; 0,0025 -17,785 [-28,799; -6,771]; 0,0016
PT Nasenpolypen					
52 Wochen	149	9 (6,0)	150	29 (19,3)	0,268 [0,122; 0,591]; 0,0012 0,312 [0,153; 0,639]; 0,0015 -13,293 [-20,711; -5,876]; 0,0005
PT Asthma					
52 Wochen	149	8 (5,4)	150	20 (13,3)	0,369 [0,156; 0,869]; 0,0227 0,403 [0,183; 0,888]; 0,0244 -7,964 [-14,525; -1,404]; 0,0175
a: Mometasonfuroat					
b: OR, RR und RD berechnet mithilfe der SAS Prozedur GLIMMIX mit Behandlungsgruppe als Kovariable.					
INCS: Intranasale Kortikosteroide; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term					
MedDRA Version 21.0					

Nach 52-wöchiger Behandlungszeit besteht für die *SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* sowie die untergeordneten *PT: Sinusitis* und *PT: Infektionen der oberen Atemwege* ein numerischer Vorteil zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS (siehe Tabelle 4-78) aber kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Für *PT: Akute Sinusitis* ist hingegen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu verzeichnen.

Auch für die *SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* sowie die untergeordneten *PT: Nasenpolypen* und *PT: Asthma* ist ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS zu beobachten.

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

Für die folgenden unerwünschten Ereignisse nach MedDRA SOC und PT zeigt die IPD-Meta-Analyse aus den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 ein Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen.

- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
 - PT Nasenpolypen
 - PT Asthma

Für diese unerwünschten Ereignisse werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse dargestellt.

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

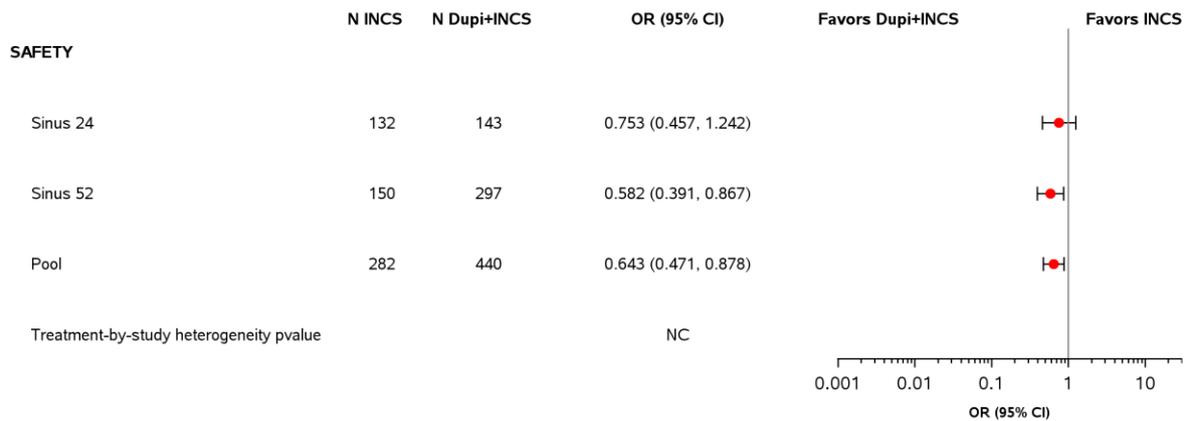


Abbildung 4-65: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0055$)

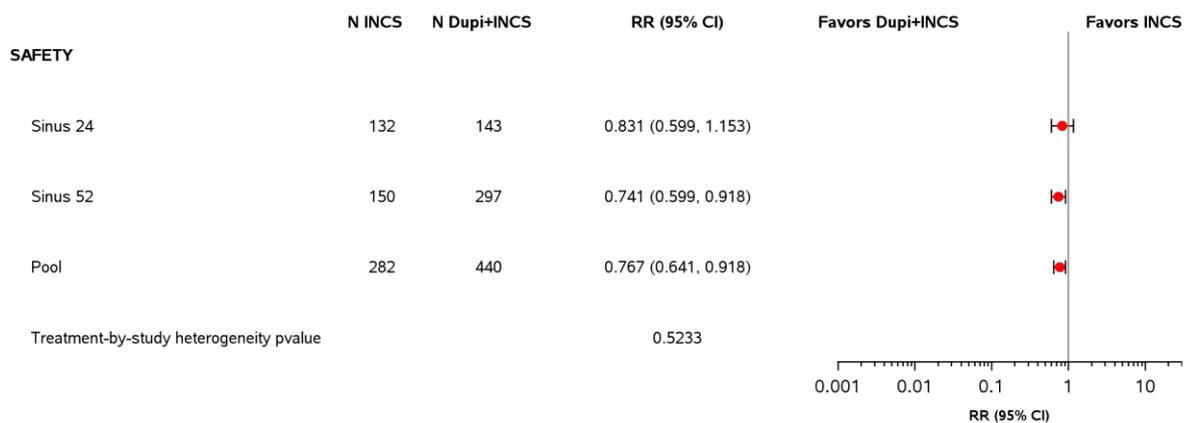


Abbildung 4-66: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0039$)

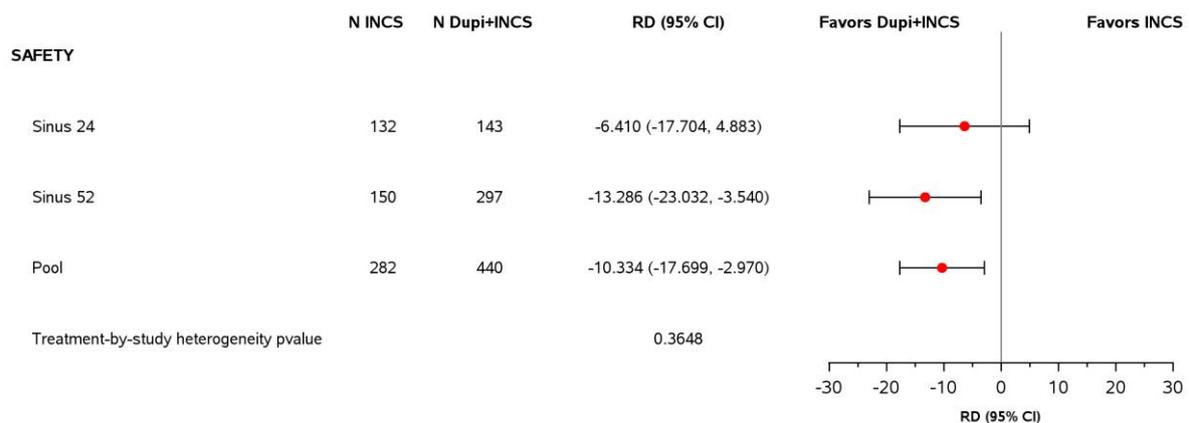


Abbildung 4-67: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0060$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die *SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* zeigt nach 24 Wochen eine homogene Datenlage gemessen am Risk Ratio (siehe Abbildung 4-65 bis Abbildung 4-67). Die Ergebnisse sind geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils einen Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS, der in der Studie SINUS-52 statistisch signifikant ist, in der Studie SINUS-24 jedoch nicht. Die IPD-Meta-Analyse zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS (RR: $p = 0,0039$). Das Risiko, ein unerwünschtes Ereignis aus der *SOC: Infektionen und parasitäre Behandlungen* zu erleiden, war bei Behandlung mit Dupilumab + INCS um etwa 23 % geringer als im Kontrollarm (RR [95 % KI]: 0,767 [0,641; 0,918]).

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

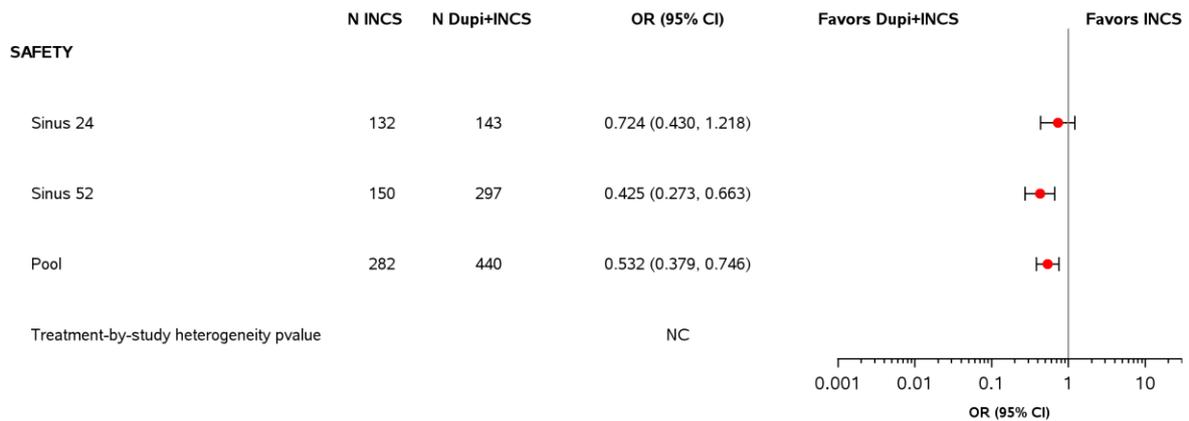


Abbildung 4-68: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Atemwege in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0003$)

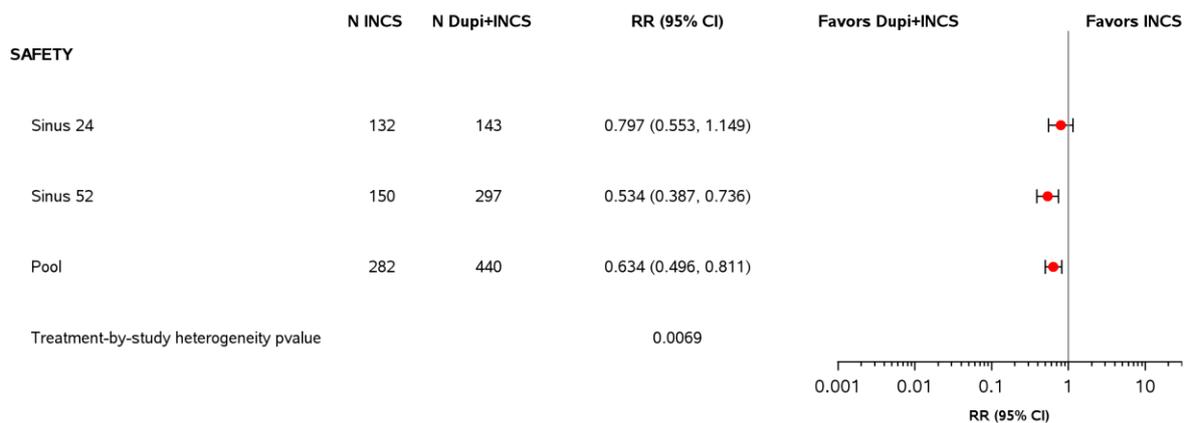


Abbildung 4-69: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Atemwege in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0003$)

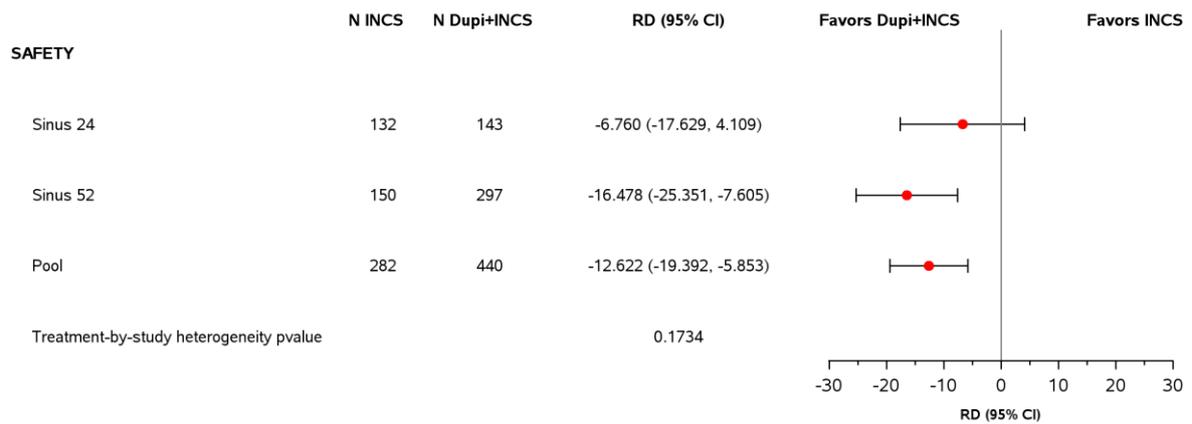


Abbildung 4-70: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Atemwege in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0003$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die *SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* zeigt nach 24 Wochen eine heterogene Datenlage gemessen am Risk Ratio (siehe Abbildung 4-68 bis Abbildung 4-70). Die IPD-Meta-Analyse ist daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet.

PT Nasenpolypen

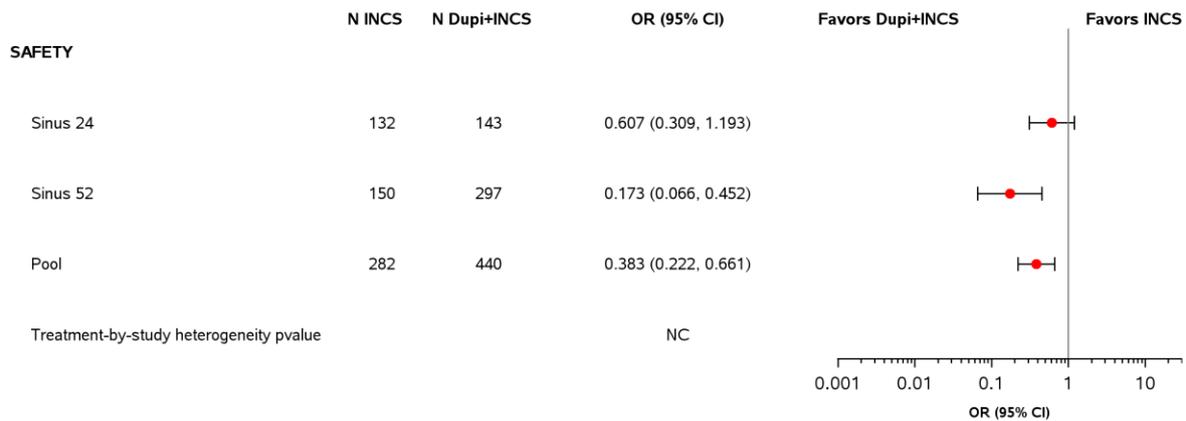


Abbildung 4-71: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: p = 0,0006)

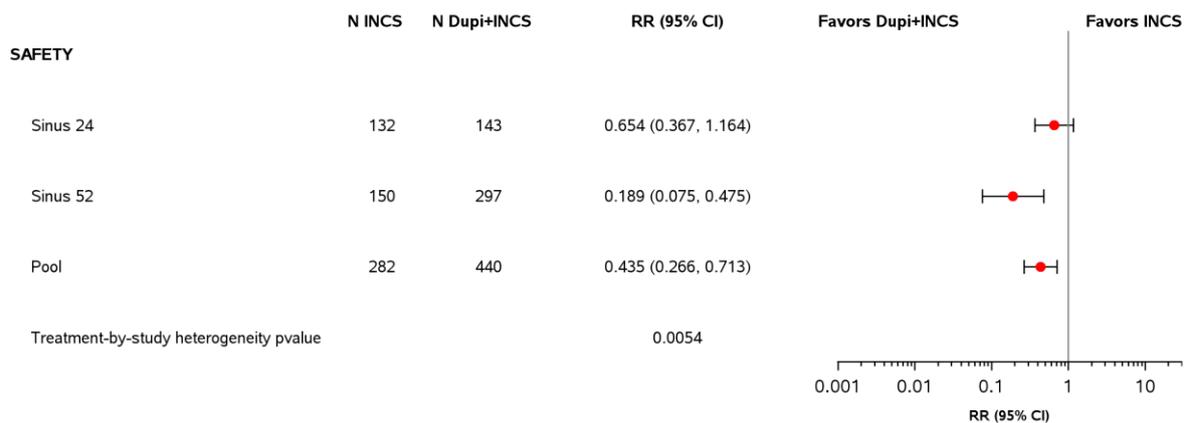


Abbildung 4-72: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: p = 0,0010)

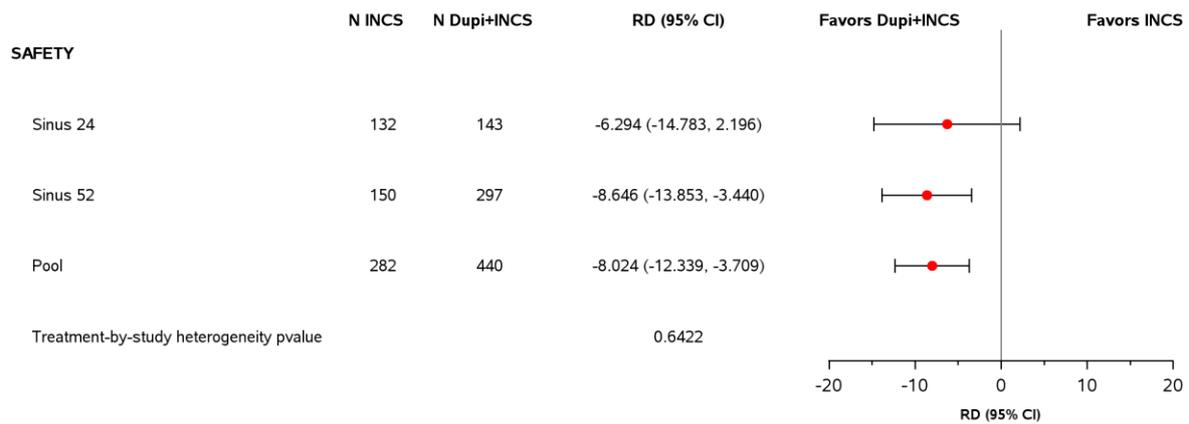


Abbildung 4-73: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0003$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für den *PT: Nasenpolypen* zeigt nach 24 Wochen eine heterogene Datenlage gemessen am Risk Ratio (siehe Abbildung 4-71 bis Abbildung 4-73). Die Ergebnisse sind für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils einen Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS, der in der Studie SINUS-52 statistisch signifikant ist, in der Studie SINUS-24 jedoch nicht.

PT Asthma

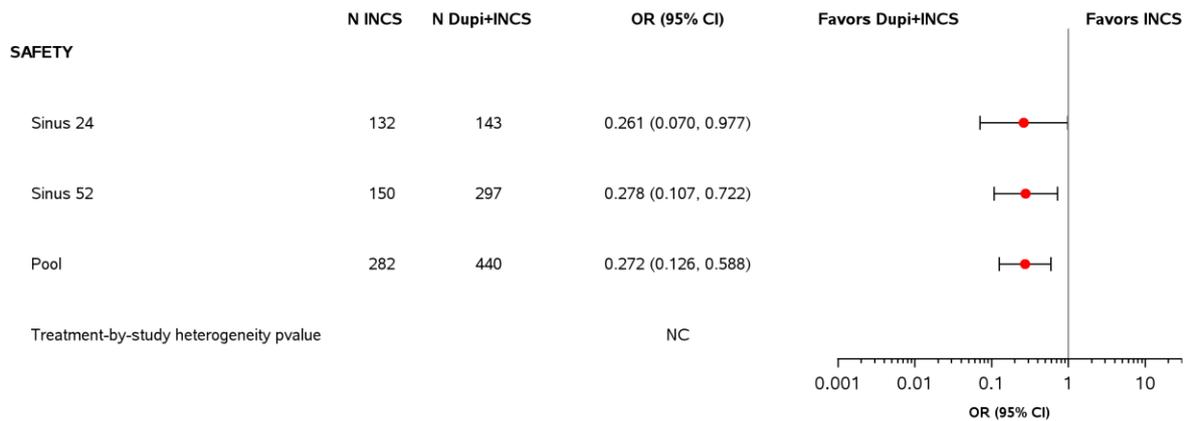


Abbildung 4-74: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Asthma in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: p = 0,0010)

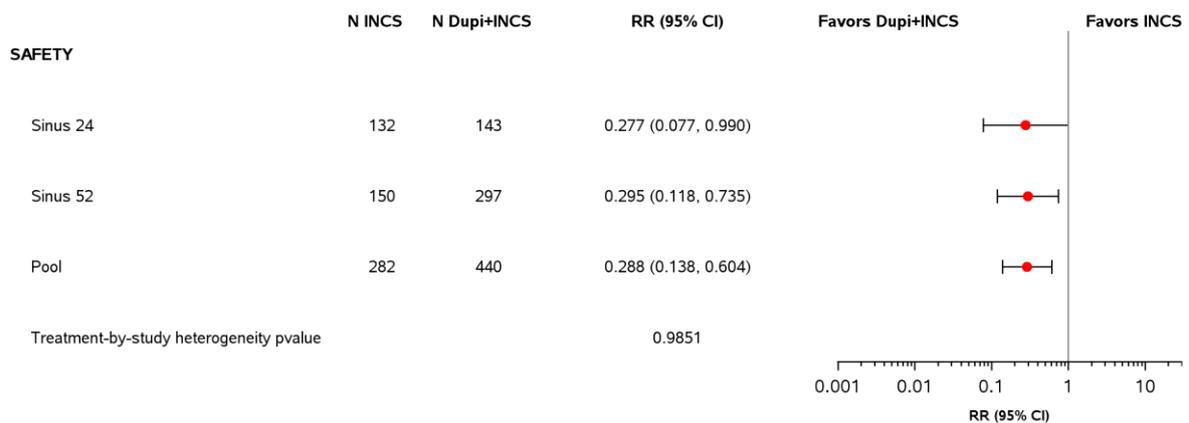


Abbildung 4-75: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Asthma in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: p = 0,0010)

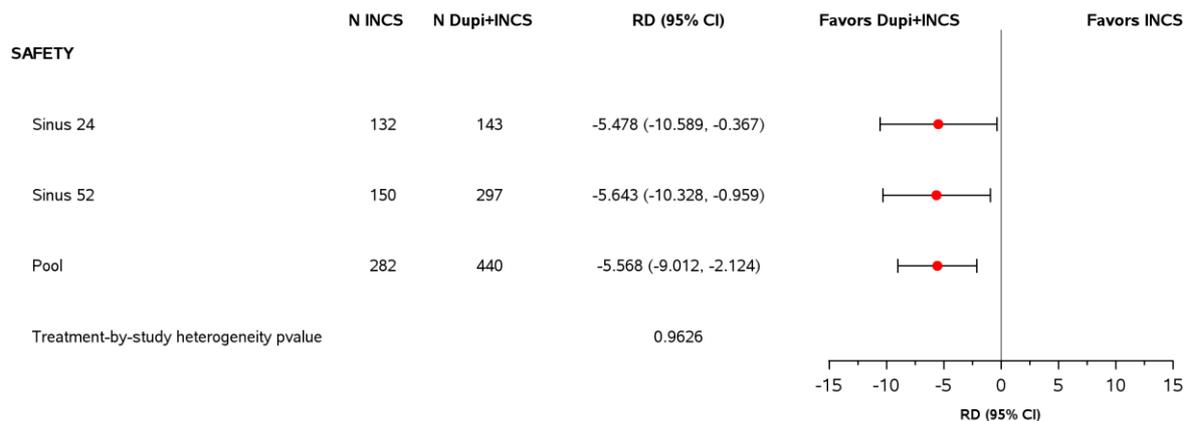


Abbildung 4-76: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Asthma in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0016$)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 für die *PT: Asthma* zeigt nach 24 Wochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-74 bis Abbildung 4-76). Die Ergebnisse sind für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet. Die Einzelstudienresultate zeigen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Dupilumab + INCS. Analog dazu zeigt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (RR: $p = 0,0010$). Das Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses aus dem *PT: Asthma*, war bei Behandlung mit Dupilumab + INCS um etwa 71 % geringer, als im Kontrollarm (RR [95 % KI]; 0,288 [0,138, 0,604]).

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Fazit zu unerwünschten Ereignissen

Die dargestellten Ergebnisse der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen zeigen eine sehr gute Verträglichkeit der Add-on-Therapie Dupilumab. Für die Rate der unerwünschten Ereignisse zeigt die IPD-Meta-Analyse einen numerischen Vorteil zugunsten der Therapie mit Dupilumab + INCS gegenüber INCS allein. Bei der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ist in der IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS zu verzeichnen. Bei den Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse kann die IPD-Meta-Analyse aufgrund von Heterogenität nicht herangezogen werden. Die Einzelstudien zeigen jedoch eine gute Verträglichkeit. Bei den UESI traten keine Ereignisse mit einem Unterschied von $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen auf. Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse mit einem Behandlungsunterschied von $\geq 5\%$ auf MedDRA SOC/PT-Ebene zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS für den *PT: Asthma*.

Für den *PT: Nasenpolypen* kann die IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 aufgrund von Heterogenität nicht herangezogen werden. In der Studie SINUS-24 zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS und in der Studie SINUS-52 besteht für den *PT: Nasenpolypen* sowohl zu Woche 24 als auch zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS. Für die *SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen* ergibt die IPD-Meta-Analyse ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS. In dieser SOC werden u.a. die Ereignisse Rhinitis sowie akute und chronische Sinusitis berichtet. Die Ergebnisse der genannten UE auf SOC/PT-Ebene sind konsistent mit den Ergebnissen zur Wirksamkeit von Dupilumab bei Asthma und CRSwNP. Da die berichteten Unterschiede bei unerwünschten Ereignissen mehrheitlich in Morbiditätsendpunkten abgebildet sind, werden die Ergebnisse in Abschnitt 4.4.2 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Kategorie Sicherheit herangezogen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Die Subgruppenanalysen wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wird zunächst eine Prüfung des Interaktions-p-Wertes vorgenommen. Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt es jedoch zu beachten, dass gemäß der Definition des p-Wertes durchschnittlich 5 % der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch-positiven Ergebnis führen.

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, wenn aus jeder Subgruppe mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm oder mindestens 10 Ereignisse in die Analyse eingehen. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignissen wurde für einzelne UESI auf Subgruppenanalysen verzichtet, da unter diesen Bedingungen keine validen Schlussfolgerungen möglich sind. Für den SNOT-22 wurde die Subgruppenanalyse für die Veränderung des Gesamtscores sowie den Anteil der Responder durchgeführt, da diese zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, von einer Subgruppenanalyse auf Ebene der einzelnen Items wurde hingegen abgesehen.

Eine Übersicht aller a priori und posthoc durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-79 dargestellt.

Tabelle 4-79: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte der Studien SINUS-24 und SINUS-52

SINUS-24/SINUS-52																		
Endpunkt	Demographie							Region		Krankheitsschwere/ Vortherapie					Komorbiditäten			
	Geschlecht (m; w)	Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	Gewicht I (< 70; ≥ 70–< 90; ≥ 90 kg)	Gewicht II (< 60; ≥ 60 kg)	BMI (< 25; ≥ 25–< 30; ≥ 30 kg/m ²)	Rasse (weiß; schwarz; asiatisch; andere)	Ethnie (Hispanisch; nicht Hispanisch) ^c	Region I (Asien; Lateinamerika; Osteuropa; westliche Länder) ^a	Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt)	Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7; > 7)	Baseline NCI (≤ 2 / > 2)	Baseline NC II (< 3; = 3)	SCS-Therapie innerhalb der letzten 2 Jahre vor Screening (ja; nein)	NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) ^a	Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) ^a	Asthma (ja; nein)	NSAID-ERD (ja; nein)	Allergische Rhinitis (ja; nein)
Mortalität																		
Anzahl Todesfälle	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Morbidität																		
NC	●	●	●	●	●	*	●	●	○	○	○	●	●	●	●	●	●	
Verlust des Geruchssinns	○	○	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	
Rhinorrhoe (anterior/posterior)	○	○	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	
TSS	○	○	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	
SNOT-22	○	○	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	
UPSIT	○	○	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	

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

SINUS-24/SINUS-52																		
Endpunkt	Demographie							Region		Krankheitsschwere/ Vorthherapie					Komorbiditäten			
	Geschlecht (m; w)	Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	Gewicht I (< 70; ≥ 70–< 90; ≥ 90 kg)	Gewicht II (< 60; ≥ 60 kg)	BMI (< 25; ≥ 25–< 30; ≥ 30 kg/m ²)	Rasse (weiß; schwarz; asiatisch; andere)	Ethnie (Hispanisch; nicht Hispanisch) ^c	Region I (Asien; Lateinamerika; Osteuropa; westliche Länder) ^a	Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt)	Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7; > 7)	Baseline NC I (≤ 2 / > 2)	Baseline NC II (< 3; = 3)	SCS-Therapie innerhalb der letzten 2 Jahre vor Screening (ja; nein)	NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) ^a	Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) ^a	Asthma (ja; nein)	NSAID-ERD (ja; nein)	Allergische Rhinitis (ja; nein)
VAS Rhinosinusitis	○	○	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	
EQ-5D VAS	○	○	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	
Verlust des Geschmacks- sinns	○	○	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	
NPS	●	●	●	●	●	*	●	●	○	○	○	●	●	●	●	●	●	
Notfall- therapie	○	○	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	
Sicherheit																		
Gesamtraten (UE; SUE; Abbruch auf- grund von UE)	○	○	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	

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

SINUS-24/SINUS-52																		
Endpunkt	Demographie							Region		Krankheitsschwere/ Vorthherapie					Komorbiditäten			
	Geschlecht (m; w)	Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	Gewicht I (< 70; ≥ 70–< 90; ≥ 90 kg)	Gewicht II (< 60; ≥ 60 kg)	BMI (< 25; ≥ 25–< 30; ≥ 30 kg/m ²)	Rasse (weiß; schwarz; asiatisch; andere)	Ethnie (Hispanisch; nicht Hispanisch) ^c	Region I (Asien; Lateinamerika; Osteuropa; westliche Länder) ^a	Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt)	Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7; > 7)	Baseline NC I (≤ 2 / > 2)	Baseline NC II (< 3; = 3)	SCS-Therapie innerhalb der letzten 2 Jahre vor Screening (ja; nein)	NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) ^a	Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) ^a	Asthma (ja; nein)	NSAID-ERD (ja; nein)	Allergische Rhinitis (ja; nein)
UE mit Behandlungsunterschied ≥ 5 %	○	○	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	-	

a: Randomisierungsstratum
 b: Für die einzelnen Items des SNOT-22 wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die einzelnen Items nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden
 c: Subgruppen nach Ethnie nur für SINUS-52 durchgeführt; für SINUS-24 nicht durchgeführt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Personen umfasst

●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Posthoc für das Nutzendossier durchgeführte Subgruppenanalyse; -: nicht durchgeführt (trifft auf Subgruppenanalysen zu, die nur für die koprimary Endpunkte NC und NPS a priori geplant waren); *: nicht durchgeführt, da mindestens eine Subgruppe < 10 Personen umfasst oder bei binären Daten in allen Subgruppen weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind.

TSS: Total Symptom Score; NC: Nasale Kongestion/Obstruktion; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranzsyndrom; SNOT-22: 22-Item sino-nasal Outcome Test; VAS: Visuelle Analogskala; EQ-5D: European Quality of Life Five Dimensions; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von besonderem Interesse; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; BMI: Body Mass Index; SCS: Systemische Kortikosteroide

Im Folgenden werden in 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen auf Basis der IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 dargestellt (siehe Tabelle 4-80, Tabelle 4-81 und Tabelle 4-82).

Anschließend erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt. Die Forest-Plots der IPD Meta-Analyse zu Woche 24 auf Subgruppenebene finden sich in Anhang 4-H. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) werden nicht in Modul 4 dargestellt.

Für Endpunkte, bei denen die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse in der Gesamtpopulation eine heterogene Datenlage zeigen (Heterogenitäts-p-Wert $p < 0,05$), werden die Ergebnisse der Interaktionstests aus den Subgruppenanalysen der Einzelstudien dargestellt (siehe Tabelle 4-83, Tabelle 4-84 und Tabelle 4-85).

Für Subgruppenanalysen, bei denen die IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 durch einen signifikanten Heterogenitäts-p-Wert ($< 0,05$) auffällt, werden zusätzlich die Subgruppenanalysen auf Ebene der Einzelstudien dargestellt. Alle anderen durchgeführten Subgruppenanalysen der Einzelstudien werden nicht in Modul 4 dargestellt, da sie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

4.3.1.3.2.1 Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Tabelle 4-80: Übersicht über die Interaktions-p-Werte aus a priori definierten Subgruppen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24)

Subgruppe	Interaktions-p-Wert ^a	
	Veränderung der nasalen Kongestion/Obstruktion (NC)	Veränderung des NPS
Geschlecht (m; w)	0,1787	0,2254
Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	0,5872	0,0220
Gewicht I (< 70; ≥ 70–< 90; ≥ 90 kg)	0,3931	0,3539
Gewicht II (< 60; ≥ 60 kg)	0,0461	0,1010
BMI (< 25; ≥ 25–< 30; ≥ 30 kg/m ²)	0,4150	0,1777
Ethnie (Hispanisch; nicht Hispanisch)	0,0481	0,0174
Region I (Asien; Lateinamerika; Osteuropa; westliche Länder)	0,0724	0,0836
Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt)	0,7033	0,9660
SCS-Therapie innerhalb der letzten 2 Jahre vor Screening (ja; nein)	0,7867	0,9370
NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein)	0,0691	0,5151
Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein)	0,0003	0,1096
Asthma (ja; nein)	0,0060	0,0640
NSAID-ERD (ja; nein)	0,0072	0,8244
Allergische Rhinitis (ja; nein)	0,1924	0,1377
<p>a: Interaktions-p-Wert berechnet mittels ANCOVA-Modell mit korrespondierendem Baselinewert, Behandlungsgruppe, Asthma/NSAID-ERD, NNH-OP in der Vergangenheit und Region sowie Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.</p> <p>m: männlich; w: weiblich; NC: Nasale Kongestion/Obstruktion; NPS: Nasenpolypenscore; BMI: Body Mass Index; SCS: Systemische Kortikosteroide; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranzsyndrom</p>		

Tabelle 4-81: Übersicht über die Interaktions-p-Werte für Subgruppen nach Geschlecht, Alter und Region aus SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24)

SINUS-24/SINUS-52 Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^{a,b}		
	Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (w; m)	Region II (EU; Nordamerika; Rest der Welt)
Morbidität			
Veränderung der nasalen Kongestion/Obstruktion (NC)	0,5872	0,1787	0,7033
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,9 Punkten im NC-Score	0,1694	0,7500	0,0608
Veränderung des Verlusts des Geruchssinns	0,0429	0,9390	0,3505
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1,28 Punkten im Score für den Verlust des Geruchssinns	0,6056	0,2599	0,7488
Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior)	0,2694	0,9817	0,6966
Veränderung des TSS	0,2261	0,6732	0,9869
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 2,67 Punkten im TSS	0,7136	0,3635	0,3489
Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores	0,0113	0,9043	0,2397
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 8,9 Punkten im SNOT-22-Gesamtscore	0,2861	0,5303	0,4390
Veränderung des UPSIT-Scores	0,0166	0,2464	0,0044
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit UPSIT ≤ 18 zu Baseline und > 18 zu Woche 24	0,9828	0,5969	0,3044
Veränderung der VAS Rhinosinusitis	0,0186	0,7081	0,3395
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit VAS Rhinosinusitis > 7 zu Baseline und ≤ 7 zu Woche 24	0,3037	0,2991	0,5406
Veränderung der EQ-5D VAS	0,1340	0,2871	0,2948

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

SINUS-24/SINUS-52	Interaktions-p-Wert ^{a,b}		
	Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (w; m)	Region II (EU; Nordamerika; Rest der Welt)
Veränderung des Verlusts des Geschmackssinns	0,3497	0,2684	0,3077
Veränderung des NPS	0,0220	0,2254	0,9660
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP ^c	0,0988	0,4699	0,5224
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund	0,1754	0,6289	0,4767
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen	0,0430	0,8374	0,5634
Zeit bis zur ersten NNH-OP ^c	0,0493	0,8327	0,8880
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse	0,3097	0,3042	0,8430
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,6732	0,2526	0,9705
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ^d	-	-	-
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ^d	-	-	-
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,3876	0,8547	0,0371
PT Nasenpolypen ^d	-	-	-
PT Asthma	0,7362	0,7975	0,9747
<p>a: Für binäre Endpunkte ist der Interaktions-p-Wert für das Risk Ratio angegeben.</p> <p>b: Interaktions-p-Wert berechnet mithilfe des gleichen Modells wie die primäre Analyse mit Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als zusätzlich Kovariable.</p> <p>c: NNH-OP ist operationalisiert als Notwendigkeit einer OP und umfasst sowohl geplante als auch während der Studie durchgeführte NNH-OPs.</p> <p>d: Für den vorliegenden Endpunkt zeigt die IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 eine heterogene Datenlage gemessen am Risk Ratio (Heterogenitäts-p-Wert < 0,05). Daher werden die Interaktions-p-Werte für die Subgruppenanalysen der Einzelstudien dargestellt.</p> <p>NC: Nasale Kongestion/Obstruktion; TSS: Total Symptom Score; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; VAS: Visuelle Analogskala; EQ-5D: European Quality of Life Five Dimensions; NPS: Nasenpolypenscore; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term (MedDRA Version 21.0)</p>			

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

Tabelle 4-82: Übersicht über die Interaktions-p-Werte für Subgruppen nach Krankheitsschwere/Vortherapie aus SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24)

SINUS-24/SINUS-52	Interaktions-p-Wert ^{a,b}					
	Baseline VAS Rhin sinusitis (≤ 7; > 7)	Baseline NC I (≤ 2; > 2)	Baseline NC II (< 3; = 3)	SCS-Therapie in letzten 2 Jahre vor Screening (ja; nein)	NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein)	Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein)
Morbidität						
Veränderung der nasalen Kongestion/Obstruktion (NC)	0,1020	0,1460	0,3022	0,7867	0,0691	0,0003
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,9 Punkten im NC-Score	0,0800	0,0554	0,0790	0,0842	0,4405	0,0455
Veränderung des Scores für den Verlusts des Geruchssinns	0,2396	0,8323	0,4051	0,3924	0,3060	0,0648
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1,28 Punkten im Score für den Verlust des Geruchssinns	0,5917	0,0316	0,3413	0,1137	0,0939	0,0880
Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior)	0,0428	0,1741	0,2761	0,5536	0,3674	0,0015
Veränderung des TSS	0,0551	0,2945	0,6604	0,7506	0,1758	0,0010
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 2,67 Punkten im TSS	0,9709	0,0506	0,0722	0,0351	0,3415	0,1158
Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores	0,0011	0,0055	0,3302	0,7887	0,0648	0,0100
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 8,9 Punkten im SNOT-22-Gesamtscore	0,6064	0,5819	0,2095	0,1823	0,7967	0,5616

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

SINUS-24/SINUS-52	Interaktions-p-Wert ^{a,b}					
	Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7; > 7)	Baseline NC I (≤ 2; > 2)	Baseline NC II (< 3; = 3)	SCS-Therapie in letzten 2 Jahre vor Screening (ja; nein)	NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein)	Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein)
Veränderung des UPSIT-Scores	0,1654	0,8383	0,4177	0,9267	0,6328	0,0887
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit UPSIT ≤ 18 zu Baseline und > 18 zu Woche 24	0,8402	0,4834	0,3500	0,2304	0,5369	0,5780
Veränderung der VAS Rhinosinusitis	0,0042	0,0799	0,1304	0,4625	0,0755	0,1951
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit VAS Rhinosinusitis > 7 zu Baseline und ≤ 7 zu Woche 24	NB	0,0050	0,1026	0,1219	0,4018	0,1956
Veränderung der EQ-5D VAS	0,4296	0,0203	0,2228	0,4415	0,2078	0,9572
Veränderung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns	0,2580	0,2862	0,6030	0,9671	0,5044	0,6058
Veränderung des NPS	0,6993	0,5598	0,8389	0,9370	0,5151	0,1096
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP ^c	0,4772	0,0725	0,1239	0,3303	0,2875	0,7304
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund	0,4703	0,0784	0,0722	0,4481	0,3237	0,7479
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen	0,5980	0,7502	0,9826	0,6558	0,4800	0,1307
Zeit bis zur ersten NNH-OP ^c	0,9907	0,9106	0,7028	0,9915	0,5052	0,3069
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse	0,9542	0,2752	0,6979	0,6342	0,9035	0,8671
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,8250	0,4294	0,3850	0,1545	0,1317	0,1097
Therapieabbrüche aufgrund	-	-	-	-	-	-

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

SINUS-24/SINUS-52	Interaktions-p-Wert ^{a,b}					
Endpunkt	Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7; > 7)	Baseline NC I (≤ 2; > 2)	Baseline NC II (< 3; = 3)	SCS-Therapie in letzten 2 Jahre vor Screening (ja; nein)	NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein)	Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein)
unerwünschter Ereignisse ^d						
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ^d	-	-	-	-	-	-
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,4619	0,5131	0,8392	0,6513	0,7837	0,3549
PT Nasenpolypen ^d	-	-	-	-	-	-
PT Asthma	0,3355	0,8296	0,8756	0,9691	0,4232	0,9986

a: Für binäre Endpunkte ist der Interaktions-p-Wert für das Risk Ratio angegeben.

b: Interaktions-p-Wert berechnet mithilfe des gleichen Modells wie die primäre Analyse mit Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als zusätzlich Kovariable.

c: NNH-OP ist operationalisiert als Notwendigkeit einer OP und umfasst sowohl geplante als auch während der Studie durchgeführte NNH-OPs.

d: Für den vorliegenden Endpunkt zeigt die IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 eine heterogene Datenlage gemessen am Risk Ratio (Heterogenitäts-p-Wert < 0,05). Daher werden die Interaktions-p-Werte für die Subgruppenanalysen der Einzelstudien dargestellt (-).

NC: Nasale Kongestion/Obstruktion; TSS: Total Symptom Score; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; VAS: Visuelle Analogskala; EQ-5D: European Quality of Life Five Dimensions; NPS: Nasenpolypenscore; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranzsyndrom; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term (MedDRA Version 21.0)

Ergebnisse der Interaktionstests für Einzelstudien

Im Folgenden sind für Endpunkte, bei denen die IPD-Meta-Analyse aufgrund der heterogenen Datenlage in der Gesamtpopulation nicht herangezogen wird, die Subgruppenanalysen der Einzelstudien dargestellt. Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden für SINUS-24 keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da weniger als 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Tabelle 4-83: Übersicht über die Interaktions-p-Werte für Subgruppenanalysen der Studie SINUS-24

SINUS-24 Subgruppe	Interaktions-p-Wert ^{a,b}		
	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ^c	SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	PT Nasenpolypen
Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	NB	0,9517	0,6744
Geschlecht (m; w)	NB	0,1649	0,8430
Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt)	NB	0,7261	0,7766
Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7; > 7)	NB	0,9106	0,4276
Baseline NC I (≤ 2; > 2)	NB	0,7478	0,5691
Baseline NC II (< 3; = 3)	NB	0,8495	0,3978
SCS-Therapie innerhalb der letzten 2 Jahre vor Screening (ja; nein)	NB	0,5831	0,5709
NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein)	NB	0,8427	0,1004
Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein)	NB	0,1307	0,1618

a: Für binäre Endpunkte ist der Interaktions-p-Wert für das Risk Ratio angegeben.
b: Interaktions-p-Wert berechnet mittels ANCOVA-Modell mit korrespondierendem Baselinewert, Behandlungsgruppe, Asthma/NSAID-ERD, NNH-OP in der Vergangenheit und Region sowie Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.
c: Nicht durchgeführt, da in der Gesamtpopulation weniger als 10 Ereignisse in die Analyse eingehen.
m: männlich; w: weiblich; SCS: Systemische Kortikosteroide; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranzsyndrom; NB: Nicht berechnet; VAS: Visuelle Analogskala; NC: Nasale Kongestion/Obstruktion; ANCOVA: Kovarianzanalyse; SOC: System organ class; PT: Preferred Term (MedDRA Version 21.0)

Tabelle 4-84: Übersicht über die Interaktions-p-Werte für Subgruppenanalysen der Studie SINUS-52 zu Woche 24

SINUS-52 Woche 24 Subgruppe	Interaktions-p-Wert ^{a,b}		
	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	PT Nasenpolypen
Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	0,9765	0,5451	0,9293
Geschlecht (m; w)	0,6939	0,0445	0,0370
Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt)	0,7997	0,0599	0,3889
Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7; > 7)	0,6324	0,0178	0,5509
Baseline NC I (≤ 2; > 2)	0,1619	0,5420	0,5309
Baseline NC II (< 3; = 3)	0,6801	0,5990	0,5991
SCS-Therapie innerhalb der letzten 2 Jahre vor Screening (ja; nein)	0,4713	0,0906	0,9797
NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein)	0,9815	0,9578	0,3241
Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein)	0,4542	0,1255	0,8978
a: Für binäre Endpunkte ist der Interaktions-p-Wert für das Risk Ratio angegeben.			
b: Interaktions-p-Wert berechnet mittels ANCOVA-Modell mit korrespondierendem Baselinewert, Behandlungsgruppe, Asthma/NSAID-ERD, NNH-OP in der Vergangenheit und Region sowie Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.			
m: männlich; w: weiblich; SCS: Systemische Kortikosteroide; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranzsyndrom; NB: Nicht berechnet; VAS: Visuelle Analogskala; NC: Nasale Kongestion/Obstruktion; ANCOVA: Kovarianzanalyse; SOC: system organ Class; PT: Preferred Term (MedDRA Version 21.0)			

Tabelle 4-85: Übersicht über die Interaktions-p-Werte für Subgruppenanalysen der Studie SINUS-52 zu Woche 52

SINUS-24 Woche 52 Subgruppe	Interaktions-p-Wert ^{a,b}		
	Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	PT Nasenpolypen
Alter (< 65; ≥ 65 Jahre)	0,9751	0,2126	0,6075
Geschlecht (m; w)	0,5985	0,3600	0,9028
Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt)	0,8499	0,1905	0,8680
Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7; > 7)	0,4189	0,0778	0,9733
Baseline NC I (≤ 2; > 2)	0,2048	0,7567	0,2025
Baseline NC II (< 3; = 3)	0,6151	0,8123	0,9140
SCS-Therapie innerhalb der letzten 2	0,7413	0,2335	0,9237

Jahre vor Screening (ja; nein)			
NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein)	0,9420	0,7436	0,5396
Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein)	0,5634	0,3855	0,0680

a: Für binäre Endpunkte ist der Interaktions-p-Wert für das Risk Ratio angegeben.
b: Interaktions-p-Wert berechnet mittels ANCOVA-Modell mit korrespondierendem Baselinewert, Behandlungsgruppe, Asthma/NSAID-ERD, NNH-OP in der Vergangenheit und Region sowie Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovariablen.
m: männlich; w: weiblich; SCS: Systemische Kortikosteroide; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranzsyndrom; NB: Nicht berechnet; VAS: Visuelle Analogskala; NC: Nasale Kongestion/Obstruktion; ANCOVA: Kovarianzanalyse; SOC: system organ Class; PT: Preferred Term (MedDRA Version 21.0)

4.3.1.3.2.2 Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit positivem Interaktions-p-Wert

In Tabelle 4-86 sind die detaillierten Ergebnisse für die beiden ko-primären Endpunkte NC und NPS dargestellt. Die für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte durchgeführten Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Region und Krankheitsschwere sind für kontinuierlichen Endpunkte in Tabelle 4-87 dargestellt. Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores nach Alter zeigt die IPD-Meta-Analyse nach 24 Wochen eine heterogene Datenlage. Daher sind in Tabelle 4-88 die Subgruppenanalysen auf Basis der Einzelstudien dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Region und Krankheitsschwere für binäre Endpunkte sind in Tabelle 4-89 und die Ergebnisse für Ereigniszeit-Analysen in Tabelle 4-90 aufgeführt.

Zusammenfassende Beschreibung der Subgruppenanalysen

IPD-Meta-Analyse zu Woche 24

Für folgende Subgruppenanalysen mit positivem Interaktions-p-Wert weisen die Subgruppen **gleichgerichtete Effektschätzer** auf, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind:

- Gewicht II bei der Veränderung der NC
- Ethnie bei Veränderung der NC
- Ethnie bei der Veränderung des NPS
- Asthma bei der Veränderung der NC
- NSAID-ERD bei der Veränderung der NC
- Alter bei der Veränderung des Verlusts des Geruchssinns
- Alter bei der Veränderung des UPSIT-Scores

- Alter bei der Veränderung der VAS Rhinosinusitis
- Alter bei der Veränderung des NPS
- Region II bei der Veränderung des UPSIT-Scores
- Baseline VAS Rhinosinusitis bei der Veränderung der Rhinorrhoe
- Baseline VAS Rhinosinusitis bei der Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores
- Baseline VAS Rhinosinusitis bei der Veränderung der VAS Rhinosinusitis
- Baseline NC-Score I beim Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ Punkten im Score für den Verlust des Geruchssinns
- Baseline NC-Score I bei der Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores
- Baseline NC-Score I beim Anteil der VAS-Rhinosinusitis-Responder
- Baseline NC-Score I bei der Veränderung der EQ-5D VAS
- SCS-Therapie in den letzten 2 Jahren vor Screening beim Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ Punkten im TSS
- Asthma/NSAID-ERD bei der Veränderung der NC
- Asthma/NSAID-ERD beim Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkten im NC-Score
- Asthma/NSAID-ERD bei der Veränderung des Scores für Rhinorrhoe
- Asthma/NSAID-ERD bei der Veränderung des TSS
- Asthma/NSAID-ERD bei der Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores

Für folgende Subgruppenanalysen mit positivem Interaktions-p-Wert weisen die Subgruppen **entgegengesetzte Effektschätzer** auf oder zeigen bei gleichgerichteten Effektschätzern ein **unterschiedliches Signifikanzniveau**. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert:

- Alter bei SCS als Notfalltherapie aufgrund von Nasenpolypen
- Alter bei NNH-OP als Notfalltherapie

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen nach Alter zeigt die IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 für beide Subgruppen eine homogene Datenlage (siehe Tabelle 4-90). In der Gruppe der Patienten unter 65 Jahren

ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS (HR [95 % KI]: 0,093 [0,042; 0,207]). In der Gruppe der Patienten ab 65 Jahren besteht ein numerischer Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS. Insgesamt wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen.

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts Zeit bis zur ersten NNH-OP nach Alter zeigt die IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 für beide Subgruppen eine homogene Datenlage (siehe Tabelle 4-90). In der Gruppe der Patienten unter 65 Jahren ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p = 0,0037$) zugunsten von Dupilumab + INCS (HR [95 % KI]: 0,109 [0,025; 0,488]). In der Gruppe der Patienten ab 65 Jahren zeigt sich kein signifikanter Behandlungsunterschied. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Subgruppe ab 65 Jahren von 79 (Dupilumab + INCS) bzw. 45 Patienten (Kontrolle) sowie der geringen Ereigniszahl von 3 (Dupilumab + INCS) bzw. 2 (INCS) Patienten, bei denen die Notwendigkeit einer NNH-OP festgestellt wurde, ist die Aussagekraft der Ergebnisse sehr begrenzt. Insgesamt wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen.

Für die Subgruppenanalyse

- Alter bei der Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores

zeigt die IPD-Meta-Analyse nach 24 Wochen für die Gruppe der Patienten unter 65 Jahren eine heterogene Datenlage (siehe Tabelle 4-87). Die IPD-Meta-Analyse ist nicht geeignet für die Beurteilung einer möglichen Effektmodifikation. In der Studie SINUS-24 zeigt sich eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter, die Subgruppen zeigen bei gleichgerichteten Effektschätzern ein unterschiedliches Signifikanzniveau (siehe Tabelle 4-88). In der Studie SINUS-52 ergibt sich für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores dagegen weder zu Woche 24 noch zu Woche 52 eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Alter (Interaktions-p-Wert $\geq 0,005$). Insgesamt wird daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen.

Subgruppenanalysen der Einzelstudien

Von Endpunkten, für die aufgrund von Heterogenität der IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 in der Gesamtpopulation die Subgruppenanalysen auf Ebene der Einzelstudien betrachtet wurden, zeigen sich lediglich in der Studie SINUS-52 zu Woche 24 einzelne signifikante Interaktions-p-Werte ($p < 0,05$).

Für die Subgruppenanalyse

- Baseline VAS Rhinosinusitis bei *SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums*

der Studie SINUS-52 zu Woche 24 weisen die Subgruppen gleichgerichtete Effektschätzer auf, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind (siehe Tabelle 4-91).

Für die Subgruppenanalyse

- Geschlecht bei *SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums*

der Studie SINUS-52 zu Woche 24 zeigen die Subgruppen bei gleichgerichteten Effektschätzern ein unterschiedliches Signifikanzniveau (siehe Tabelle 4-91). Für männliche Patienten ergibt sich ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS und für weibliche Patienten ein numerischer Vorteil. Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht ausgegangen.

Für die Subgruppenanalyse

- Geschlecht bei *PT: Nasenpolypen*

der Studie SINUS-52 zu Woche 24 zeigt sich für männliche Patienten ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS, für weibliche Patienten besteht kein signifikanter Behandlungsunterschied (Tabelle 4-91). Aufgrund der geringen Ereigniszahl von 1 (Dupilumab + INCS) bzw. 3 (INCS) Ereignissen ist eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse nicht möglich. Insgesamt wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen.

Fazit zu Subgruppenanalysen

Die IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 zeigt für nahezu alle durchgeführten Subgruppenanalysen, die durch einen positiven Interaktions-p-Wert ($< 0,05$) auffielen, gleichgerichtete Effektschätzer, die konsistent mit den Ergebnissen für die Gesamtpopulation sind. Für alle Subgruppenanalysen mit gleichgerichteten Effektschätzern ergibt sich jeweils in beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter und, für kontinuierliche Endpunkte gemessen am 95 % KI des Hedges' g, klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS.

Patienten unter 65 Jahren, Patienten mit stärker ausgeprägten krankheitsspezifischen Symptomen zu Baseline und Patienten mit komorbidem Asthma und/oder NSAID-ERD profitieren tendenziell in einem größeren Ausmaß von Dupilumab + INCS. Da über nahezu alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für alle untersuchten Patientenpopulationen besteht, gelten die in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse der a priori für die ko-primären Endpunkte definierten Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24)

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert Heterogenität s-p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Alter												
Endpunkt Veränderung des NPS (Interaktions-p-Wert: 0,0220)												
< 65 Jahre	359	5,94 (1,25)	344	3,94 (1,94)	-2,01 (0,10)	239	5,86 (1,23)	223	5,85 (1,38)	-0,02 (0,12)	-1,99 [-2,24; -1,73] < 0,0001 0,5673	-1,302 [-1,470; -1,134]
≥ 65 Jahre	78	6,28 (1,18)	76	5,03 (1,65)	-1,29 (-0,20)	45	6,20 (1,36)	43	6,12 (1,42)	-0,08 (0,23)	-1,21 [-1,72; -0,71] < 0,0001 0,4751	-0,932 [-1,306; -0,540]
Gewicht II												
Endpunkt Veränderung der NC (Interaktions-p-Wert: 0,0461)												
< 60 kg	48	2,40 (0,62)	48	0,85 (0,71)	-1,46 (0,13)	34	2,47 (0,50)	32	1,99 (0,76)	0,31 (0,16)	-1,15 [-1,47; -0,83] < 0,0001 0,6366	-1,616 [-2,068; -1,165]
≥ 60 kg	390	2,39 (0,60)	381	1,09 (0,85)	-1,34 (0,05)	252	2,41 (0,55)	240	1,83 (0,80)	-0,57 (0,06)	-0,77 [-0,90; -0,65] < 0,0001 0,6829	-0,992 [-1,153; -0,830]

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

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert Heterogenität s-p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Ethnie												
Endpunkt Veränderung der NC (Interaktions-p-Wert: 0,0481)												
Hispanisch	97	2,51 (0,52)	96	1,30 (0,89)	-1,44 (0,18)	41	2,40 (0,55)	40	1,79 (0,72)	-0,89 (0,21)	-0,55 [-0,85; -0,25] 0,0004 0,4260	-0,674 [-1,045; -0,303]
Nicht-Hispanisch	340	2,36 (0,62)	332	1,00 (0,81)	-1,32 (0,07)	243	2,42 (0,55)	230	1,86 (0,81)	-0,45 (0,07)	-0,87 [-1,00; -0,74] < 0,0001 0,4114	-1,147 [-1,314; -0,979]
Endpunkt Veränderung des NPS (Interaktions-p-Wert: 0,0174)												
Hispanisch	96	6,36 (1,26)	94	4,82 (1,73)	-1,98 (0,30)	41	6,38 (1,02)	39	6,04 (1,26)	-0,75 (0,35)	-1,23 [-1,73; -0,73] < 0,0001 0,1981	-0,918 [-1,292; -0,543]
Nicht-Hispanisch	340	5,89 (1,22)	325	3,93 (1,95)	-1,90 (0,14)	241	5,84 (1,27)	225	5,87 (1,42)	0,09 (0,15)	-1,99 [-2,25; -1,73] < 0,0001 0,7886	-1,285 [-1,454; -1,116]

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

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert Heterogenität s-p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Asthma und/oder NSAID-ERD												
Endpunkt Veränderung der NC (Interaktions-p-Wert: 0,0003)												
Asthma und/oder NSAID-ERD	273	2,42 (0,60)	267	0,94 (0,75)	-1,47 (0,06)	178	2,43 (0,53)	167	1,89 (0,80)	-0,50 (0,07)	-0,98 [-1,12; -0,83] < 0,0001 0,4751	-1,334 [-1,527; -1,141]
Kein Asthma und/oder NSAID-ERD	165	2,36 (0,60)	162	1,27 (0,93)	-1,17 (0,08)	108	2,38 (0,57)	105	1,79 (0,79)	-0,61 (0,10)	-0,56 [-0,76; -0,36] < 0,0001 0,7189	-0,691 [-0,938; -0,443]
Asthma												
Endpunkt Veränderung der NC (Interaktions-p-Wert: 0,0060)												
Asthma	258	2,42 (0,60)	252	0,95 (0,75)	-1,47 (0,06)	170	2,43 (0,53)	159	1,86 (0,80)	-0,52 (0,07)	-0,95 [-1,10; -0,80] < 0,0001 0,4222	-1,295 [-1,493; -1,097]
Kein Asthma	180	2,35 (0,60)	177	1,24 (0,92)	-1,20 (0,11)	116	2,40 (0,57)	113	1,84 (0,79)	-0,58 (0,12)	-0,63 [-0,82; -0,43] < 0,0001 0,6960	-0,773 [-1,012; -0,534]

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

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert Heterogenität s-p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
NSAID-ERD												
Endpunkt Veränderung der NC (Interaktions-p-Wert: 0,0072)												
NSAID-ERD	122	2,37 (0,62)	121	0,89 (0,72)	-1,54 (0,09)	82	2,52 (0,49)	78	2,00 (0,81)	-0,49 (0,10)	-1,04 [-1,25; -0,83] < 0,0001 0,6732	-1,430 [-1,718; -1,142]
Kein NSAID-ERD	316	2,40 (0,60)	308	1,14 (0,86)	-1,29 (0,06)	204	2,37 (0,56)	194	1,79 (0,78)	-0,57 (0,07)	-0,72 [-0,86; -0,58] < 0,0001 0,6261	-0,919 [-1,099; -0,739]
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference, berechnet mittels ANCOVA-Modells analog zur Analyse der Gesamtpopulation.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EOT: End of Treatment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; NC: Nasale Kongestion/Obstruktion; NPS: Nasenpolypenscore</p>												

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24): Kontinuierliche Endpunkte

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert Heterogenitäts-p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Alter												
Endpunkt Veränderung des Verlusts des Geruchssinns (Interaktions-p-Wert: 0,0429)												
< 65 Jahre	359	2,76 (0,51)	351	1,38 (0,97)	-1,43 (0,06)	241	2,71 (0,51)	228	2,42 (0,83)	-0,35 (0,07)	-1,08 [-1,22; -0,94] < 0,0001 0,3785	-1,291 [-1,457; -1,125]
≥ 65 Jahre	79	2,68 (0,65)	78	1,73 (1,02)	-0,98 (0,13)	45	2,78 (0,54)	44	2,55 (0,74)	-0,24 (0,15)	-0,74 [-1,06; -0,41] < 0,0001 0,6784	-0,865 [-1,245; -0,485]
Endpunkt Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores (Interaktions-p-Wert: 0,0113)^d												
< 65 Jahre	351	50,99 (20,68)	341	20,28 (15,95)	-31,98 (1,16)	238	52,97 (20,82)	223	39,86 (22,35)	-12,31 (1,32)	-19,67 [-22,49; -16,86] < 0,0001 0,0350	-1,178 [-1,347; -1,010]
≥ 65 Jahre	78	45,85 (18,20)	75	24,61 (16,45)	-21,82 (2,25)	45	48,60 (22,49)	44	35,59 (18,39)	-11,14 (2,61)	-10,68 [-16,43; -4,93] 0,0003 0,3637	-0,715 [-1,100; -0,330]

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

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert Heterogenitäts -p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Endpunkt Veränderung des UPSIT-Scores (Interaktions-p-Wert: 0,0166)												
< 65 Jahre	349	13,82 (8,23)	340	25,69 (8,81)	12,01 (0,52)	239	14,43 (8,64)	225	15,00 (8,37)	1,04 (0,60)	10,97 [9,70; 12,24] < 0,0001 0,7968	1,459 [1,290; 1,627]
≥ 65 Jahre	78	14,27 (7,87)	77	21,32 (8,52)	6,53 (1,00)	44	12,23 (5,84)	43	12,93 (6,95)	0,17 (1,14)	6,70 [4,17; 9,24] < 0,0001 0,6836	1,024 [0,637; 1,411]
Endpunkt Veränderung der VAS Rhinosinusitis (Interaktions-p-Wert: 0,0186)												
< 65 Jahre	348	7,97 (1,84)	337	3,24 (2,71)	-4,81 (0,18)	236	8,06 (2,11)	220	6,17 (2,64)	-1,79 (0,20)	-3,02 [-3,46; -2,59] < 0,0001 0,1439	-1,185 [-1,355; -1,015]
≥ 65 Jahre	77	7,14 (2,61)	74	3,71 (2,30)	-3,44 (0,35)	44	7,48 (2,24)	42	5,38 (2,64)	-1,78 (0,42)	-1,66 [-2,57; -0,74] 0,0004 0,8081	-0,702 [-1,092; -0,313]
Region II												
Endpunkt Veränderung des UPSIT-Scores (Interaktions-p-Wert: 0,0044)												
EU	147	14,43 (7,73)	142	25,61 (8,74)	11,31 (0,68)	114	14,86 (8,38)	110	15,70 (8,41)	1,39 (0,78)	9,92 [8,11; 11,73] < 0,0001 0,3612	1,371 [1,121; 1,621]

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

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert Heterogenitäts -p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Nordamerika	75	12,89 (9,25)	72	27,64 (9,08)	13,97 (1,06)	45	12,84 (7,80)	42	13,31 (7,75)	-0,19 (1,24)	14,16 [11,23; 17,10] <0,0001 0,0944	1,823 [1,445; 2,200]
Rest der Welt	205	13,90 (8,03)	203	23,40 (8,70)	10,50 (0,80)	124	13,83 (8,40)	116	14,19 (8,07)	1,39 (0,87)	9,11 [7,42; 10,80] <0,0001 0,7106	1,232 [1,003; 1,460]
Baseline VAS Rhinosinusitis												
Endpunkt Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior) (Interaktions-p-Wert: 0,0428)												
≤ 7	121	1,70 (0,62)	117	0,83 (0,68)	-0,90 (0,07)	74	1,71 (0,55)	71	1,22 (0,63)	-0,54 (0,08)	-0,36 [-0,54; -0,18] < 0,0001 0,4286	-0,601 [-0,895; -0,307]
> 7	304	2,14 (0,70)	301	0,98 (0,80)	-1,12 (0,06)	206	2,16 (0,71)	193	1,60 (0,81)	-0,48 (0,06)	-0,64 [-0,77; -0,50] < 0,0001 0,7479	-0,861 [-1,043; -0,679]

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

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert Heterogenitäts -p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Endpunkt Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores (Interaktions-p-Wert: 0,0011)												
≤ 7	121	38,26 (16,34)	118	18,82, (15,23)	-20,65 (1,60)	74	38,43 (15,17)	70	29,43 (17,44)	-9,40 (1,94)	-11,25 [-15,47; -7,04] < 0,0001 0,5163	-0,799 [-1,098; -0,500]
> 7	304	54,67 (19,99)	295	21,83 (16,35)	-33,74 (1,31)	205	57,11 (20,83)	195	42,49 (22,22)	-12,94 (1,47)	-20,79 [-23,92; -17,66] < 0,0001 0,0591	-1,208 [-1,390; -1,026]
Endpunkt Veränderung der VAS Rhinosinusitis (Interaktions-p-Wert: 0,0042)												
≤ 7	121	5,29 (1,77)	118	2,79 (2,41)	-2,56 (0,26)	74	5,01 (1,78)	70	4,45 (2,32)	-0,65 (0,32)	-1,91, [-2,59; -1,22] < 0,0001 0,6887	-0,827 [-1,125; -0,530]
> 7	304	8,83 (0,96)	293	3,54 (2,71)	-5,29 (0,20)	206	9,03 (0,90)	192	6,62 (2,53)	-2,21 (0,22)	-3,08 [-3,56; -2,60] < 0,0001 0,1330	-1,183 [-1,367; -0,999]
Baseline NC I												
Endpunkt Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores (Interaktions-p-Wert: 0,0055)												
NC ≤ 2	176	39,45 (16,97)	171	17,94 (14,44)	-22,58 (1,28)	119	41,84 (16,10)	116	32,59 (18,28)	-8,94 (1,52)	-13,64 [-17,01; -10,26] < 0,0001 0,7133	-0,962 [-1,200; -0,724]
NC > 2	253	57,43	245	23,24,	-35,13 (1,66)	164	59,84	151	44,20	-13,92 (1,82)	-21,21	-1,190

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

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert Heterogenitäts -p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
		(19,21)		(16,86)			(21,13)		(22,93)		[-24,88; -17,54] <0,0001 0,0432	[-1.396, -0,984]
Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS (Interaktions-p-Wert: 0,0203)												
NC ≤ 2	174	68,66 (18,92)	168	77,88 (15,91)	10,21 (1,36)	119	66,97 (18,41)	115	72,87 (16,76)	5,67 (1,60)	4,54 [0,99; 8,09] 0,0121 0,8939	0,304 [0,066; 0,541]
NC > 2	251	63,86 (20,99)	242	76,49 (15,81)	13,75 (1,61)	162	63,31 (22,01)	152	65,87 (20,90)	3,96 (1,77)	9,79 [6,19; 13,39] < 0,0001 0,8558	0,569 [0,360; 0,778]
Asthma und/oder NSAID-ERD												
Endpunkt Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior) (Interaktions-p-Wert: 0,0015)												
Asthma und/oder NSAID-ERD	273	2,05 (0,71)	267	0,84 (0,69)	-1,20 (0,05)	178	2,08 (0,72)	162	1,53 (0,78)	-0,50 (0,06)	-0,70 [-0,83; -0,57] < 0,0001 0,8779	-1,038 [-1,233; -0,844]
Kein Asthma und/oder NSAID-ERD	165	1,93 (0,70)	162	1,09 (0,85)	-0,87 (0,08)	108	1,97 (0,66)	105	1,45 (0,77)	-0,50 (0,09)	-0,37 [-0,55; -0,18] 0,0001 0,5631	-0,489 [-0,737; -0,242]

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

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert Heterogenitäts -p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Endpunkt Veränderung des TSS (Interaktions-p-Wert: 0,0010)												
Asthma und/oder NSAID-ERD	273	7,28 (1,42)	267	3,26 (1,97)	-4,05 (0,14)	178	7,32 (1,33)	162	6,00 (1,92)	-1,30 (0,17)	-2,76 [-3,11; -2,40] <0,0001 0,8549	-1,499 [-1,693; -1,305]
Kein Asthma und/oder NSAID-ERD	165	6,92 (1,48)	162	3,74 (2,52)	-3,28 (0,22)	108	6,93 (1,46)	105	5,46 (2,06)	-1,47 (0,25)	-1,81 [-2,34; -1,28] < 0,0001 0,3311	-0,843 [-1,090; -0,595]
Endpunkt Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores (Interaktions-p-Wert: 0,0100)												
Asthma und/oder NSAID-ERD	266	51,54 (19,83)	260	21,09 (15,48)	-32,29 (1,31)	176	56,28 (20,52)	162	42,54, (21,99)	-11,30 (1,50)	-20,99 [-24,24; -17,74] < 0,0001 0,1885	-1,273 [-1,469; -1,076]
Kein Asthma und/oder NSAID-ERD	163	47,63 (20,97)	156	21,02 (17,15)	-26,15 (1,69)	107	45,67 (20,50)	105	33,92 (20,47)	-12,38 (1,96)	-13,77 [-17,87; -9,68] < 0,0001 0,2239	-0,840 [-1,090; -0,590]
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference, berechnet mittels ANCOVA-Modells analog zur Analyse der Gesamtpopulation.</p> <p>d: Für diese Subgruppenanalyse zeigt die IPD-Meta Analyse zu nach 24 Wochen eine heterogene Datenlage. Daher werden zusätzlich die Subgruppenanalysen der Einzelstudien in Tabelle 4-89 dargestellt.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EOT: End of Treatment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; NC: Nasale Kongestion/Obstruktion; TSS: Total Symptom Score; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; VAS: Visuelle Analogskala; EQ-5D: European Quality of Life Five Dimensions; EU: Europäische Union</p>												

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores in den Einzelstudien SINUS-24 und SINUS-52

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
Alter												
SINUS-24 (24 Wochen)												
Endpunkt Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores (Interaktions-p-Wert:0,0040)												
< 65 Jahre	116	48,57 (20,59)	114	16,69 (13,23)	-33,00 (1,58)	110	52,08 (20,14)	105	40,56 (22,55)	-9,86 (1,65)	-23,14 [-27,28; -18,99] < 0,0001	-1,469 [-1,732; -1,206]
≥ 65 Jahre	21	44,86 (17,76)	21	25,71 (17,23)	-18,35 (4,25)	21	44,52 (19,88)	21	32,67 (20,26)	-10,71 (4,70)	-7,63 [-18,52; 3,25] 0,1635	-0,437 [-1,061; 0,186]
SINUS-52 (24 Wochen)												
Endpunkt Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores (Interaktions-p-Wert: 0,4057)												
< 65 Jahre	235	52,18 (20,67)	227	22,08 (16,89)	-30,39 (1,35)	128	53,73 (21,44)	118	39,23 (22,25)	-13,18 (1,70)	-17,21 [-20,97; -13,45] < 0,0001	-1,006 [-1,226; -0,786]
≥ 65 Jahre	57	46,21 (18,51)	54	24,19 (16,28)	-22,16 (2,76)	24	52,17 (24,41)	23	38,26 (16,49)	-9,26 (3,77)	-12,89 [-19,98; -5,81] 0,0004	-0,915 [-1,418; -0,412]
SINUS-52 (52 Wochen)												
Endpunkt Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores (Interaktions-p-Wert: 0,5668)												
< 65 Jahre	122	50,61 (20,60)	118	19,03 (17,83)	-32,50 (1,67)	128	53,73 (21,44)	113	38,75 (21,13)	-13,77 (1,68)	-18,73 [-22,99; -14,48] < 0,0001	-1,017 [-1,271; -0,763]

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

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}					INCS ^a					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	Baseline		EOT		Veränderung MW (SE) ^c	MWD [95 % KI] ^c p-Wert	Hedges'g [95 % KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		N	MW (SD)	N	MW (SD)			
≥ 65 Jahre	25	47,96 (14,81)	25	22,92 (17,65)	-25,03 (3,73)	24	52,17 (24,41)	22	40,64 (23,91)	-10,91 (4,15)	-14,13 [-23,26; -5,00] 0,0024	-0,727 [-1,329; -0,125]

a: Mometasonfuroat

b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).

c: Angegeben ist der Least Square (LS) Mean bzw. die LS Mean Difference, berechnet mittels ANCOVA-Modells analog zur Analyse der Gesamtpopulation.

INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; KI: Konfidenzintervall; EOT: End of Treatment; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Krankheitsschwere mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24): Binäre Endpunkte

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI] p-Wert ^c Heterogenitäts- p-Wert ^d	RR [95 % KI] p-Wert ^c Heterogenitäts- p-Wert	RD (%) [95 % KI] p-Wert ^e Heterogenitäts-p- Wert
Morbidität							
Baseline NC-Score I							
Endpunkt Verlust des Geruchssinns-Responder (Interaktions-p-Wert: 0,0316)							
NC ≤ 2	182	84 (46,2)	120	11 (9,2)	6,932 [3,558; 13,504] < 0,0001 NB	5,049 [2,813; 9,061] < 0,0001 0,7294	37,689 [27,990; 47,387] < 0,0001 0,7439
NC > 2	256	120 (46,9)	166	5 (3,0)	25,963 [9,881; 68,216] < 0,0001 NB	15,486 [6,429; 37,299] < 0,0001 0,6492	45,540 [36,326; 54,754] < 0,0001 0,8347
Endpunkt VAS-Rhinosinusitis-Responder (Interaktions-p-Wert: 0,0050)							
NC ≤ 2	95	83 (87,4)	69	46 (66,7)	3,887 [1,615; 9,355] 0,0015 NB	1,369 [1,130; 1,658] 0,0015 0,3599	23,892 [10,566; 37,218] 0,0005 0,2398
NC > 2	209	166 (79,4)	137	54 (39,4)	5,263 [3,209; 8,632] < 0,0001 NB	2,040 [1,618; 2,573] < 0,0001 0,3969	39,819 [29,451; 50,186] < 0,0001 0,5418
SCS-Therapie in den letzten 2 Jahren vor Screening							
Endpunkt TSS-Responder (Interaktions-p-Wert: 0,0351)							
Ja	329	225 (68,4)	209	52 (24,9)	6,934 [4,583; 10,491] < 0,0001 NB	2,817 [2,201; 3,605] < 0,0001 0,2638	44,283 [36,530; 52,037] < 0,0001 0,4842
Nein	73	(67,0)	77	9 (11,7)	17,368 [7,028; 42,916] < 0,0001 NB	5,848 [3,112; 10,991] < 0,0001 0,8044	56,742 [44,600; 68,884] < 0,0001 0,4776

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI] p-Wert ^c Heterogenitäts- p-Wert ^d	RR [95 % KI] p-Wert ^c Heterogenitäts- p-Wert	RD (%) [95 % KI] p-Wert ^e Heterogenitäts-p- Wert
Asthma und/oder NSAID-ERD							
Endpunkt NC-Respodner (Interaktions-p-Wert: 0,0455)							
Asthma und/oder NSAID-ERD	273	210 (76,9)	178	53 (29,8)	8,225 [5,294; 12,780] < 0,0001 NB	2,630 [2,081; 3,324] < 0,0001 0,2968	47,894 [39,563; 56,225] < 0,0001 0,4903
Kein Asthma und/oder NSAID-ERD	165	100 (60,6)	108	37 (34,3)	3,327 [1,959; 5,651] < 0,0001 NB	1,848 [1,389; 2,459] < 0,0001 0,9643	28,015 [16,550; 39,480] < 0,0001 0,6627
Sicherheit							
Region II							
Endpunkt SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Interaktions-p-Wert: 0,0371)							
EU	149	57 (38,3)	113	42 (37,2)	1,024 [0,614; 1,708] 0,9280 NB	1,020 [0,743; 1,400] 0,9038 0,1575	0,441 [-11,589; 12,472] 0,9425 0,3367
Nordamerika	78	31 (39,7)	45	20 (44,4)	0,784 [0,366; 1,678] 0,5281 NB	0,880 [0,574; 1,352] 0,5576 0,2171	-6,127 [-24,523; 12,269] 0,5109 0,4658
Rest der Welt	213	70 (32,9)	124	65 (52,4)	0,405 [0,254; 0,647] 0,0002 NB	0,598 [0,465; 0,769] < 0,0001 0,7546	-20,845 [-31,631; -10,059] 0,0002 0,2726
Asthma und/oder NSAID-ERD							
Endpunkt SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Interaktions-p-Wert: 0,0293)							
Asthma und/oder NSAID-ERD	275	55 (20,0)	175	69 (39,4)	0,396 [0,258; 0,608] < 0,0001 NB	0,519 [0,382; 0,705] < 0,0001 0,0322	-18,856 [-27,580; -10,132] < 0,0001 0,3551
Kein Asthma und/oder NSAID-ERD	165	39 (23,6)	107	28 (26,2)	0,889 [0,504; 1,570] 0,6846 NB	0,919 [0,599; 1,410] 0,6976 0,0889	-2,374 [-12,972; 8,225] 0,6596 0,3002
a: Mometasonfuroat							
b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 zu Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).							

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI] p-Wert ^c Heterogenitäts- p-Wert ^d	RR [95 % KI] p-Wert ^c Heterogenitäts- p-Wert	RD (%) [95 % KI] p-Wert ^e Heterogenitäts-p- Wert
<p>c: Odds Ratio berechnet mittels Mantel-Haenszel-Schätzer analog zu den Analysen für die Gesamtpopulation.</p> <p>d: Die Homogenität der Studienergebnisse wird anhand des Heterogenitäts-p-Werts bzgl. des Risk Ratios beurteilt. Für das Odds Ratio wurde auf die Berechnung eines Heterogenitäts-p-Wert verzichtet.</p> <p>e: Risk Ratio and Risikodifferenz berechnet mittels SAS Prozedur GLIMMIX analog zu den Analysen für die Gesamtpopulation.</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Responder; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; SOC: System Organ Class; NB: Nicht berechnet</p>							

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24): Ereigniszeit-Analysen

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95 % KI] p-Wert ^c Heterogenitäts-p-Wert
Alter					
Endpunkt Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen (Interaktions-p-Wert: 0,0430)					
< 65 Jahre	359	7 (1,9)	241	43 (17,8)	0,093 [0,042; 0,207] < 0,0001 0,8423
≥ 65 Jahre	79	4 (5,1)	45	5 (11,1)	0,387 [0,1; 1,492] 0,1680 0,5303
Endpunkt Zeit bis zur ersten NNH-OP (Interaktions-p-Wert: 0,0493)					
< 65 Jahre	359	2 (0,6)	241	13 (5,4)	0,109 [0,025; 0,488] 0,0037 0,9732
≥ 65 Jahre	79	3 (3,8)	45	2 (4,4)	1,46 [0,233; 9,153] 0,6859 0,4785
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Analyse der Studie SINUS-52 bis Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B).</p> <p>c: Berechnet mittels Cox proportionalen Hazard Modell analog zu den Analysen für die Gesamtpopulation.</p> <p>SCS: Systemische Kortikosteroide; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall</p>					

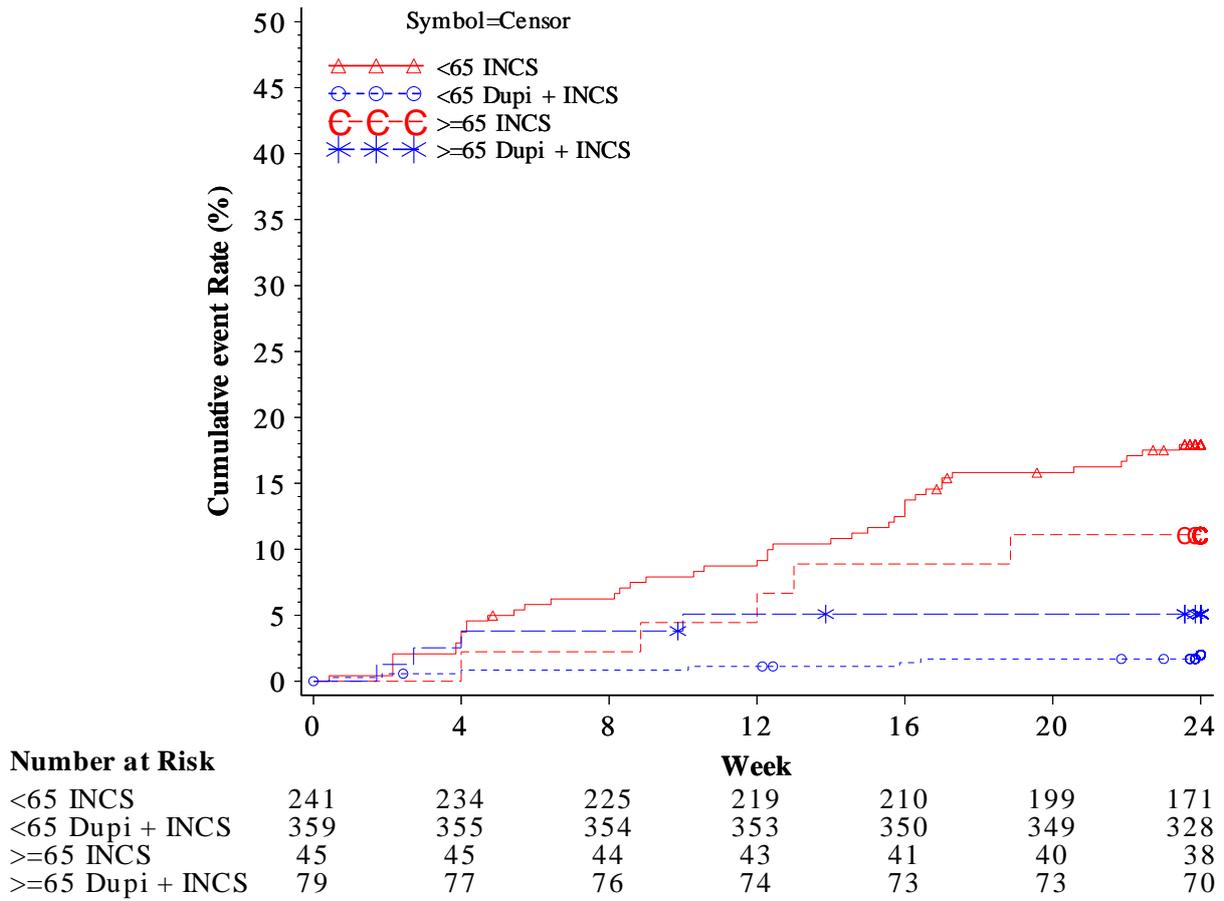


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen nach Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) aus SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24); Dupilumab + INCS vs. INCS

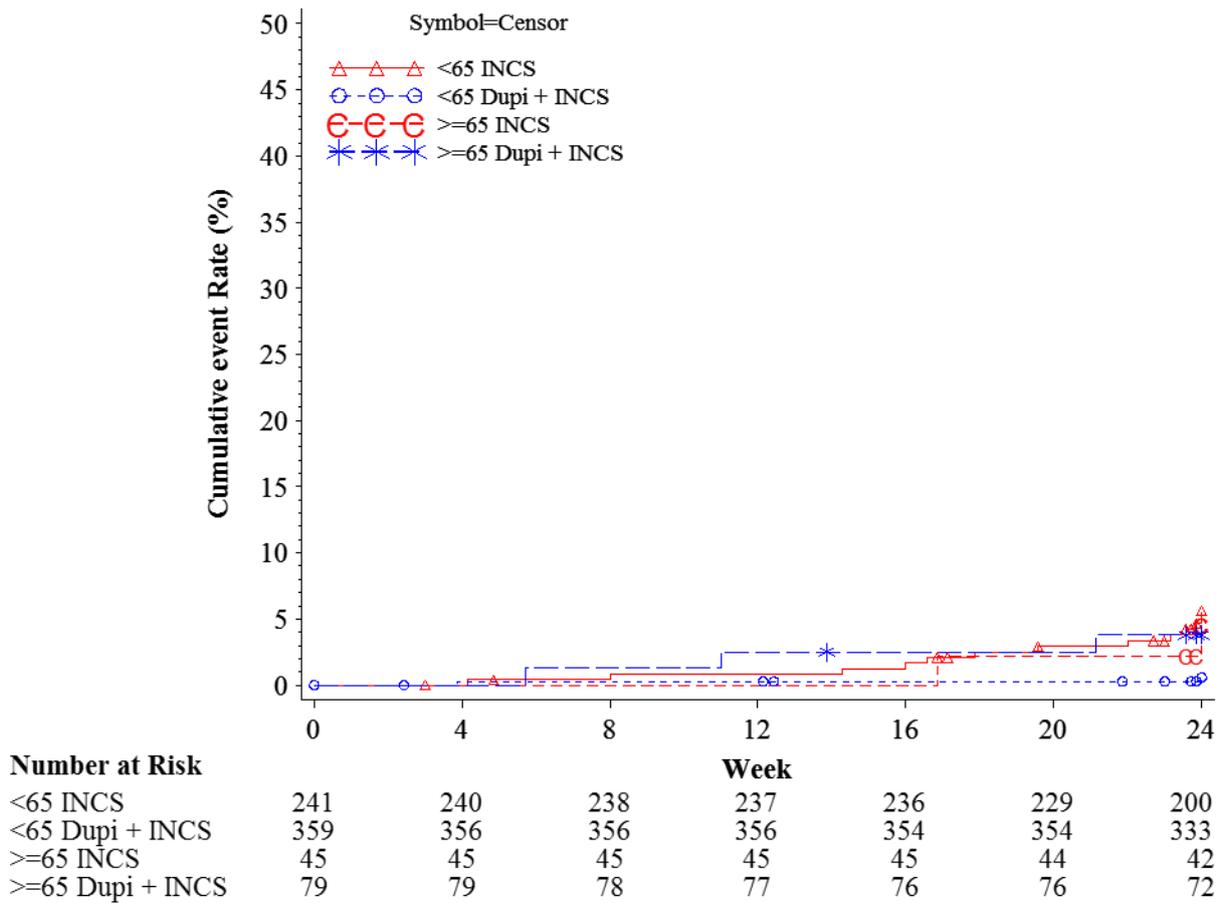


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten NNH-OP nach Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) aus SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu Woche 24); Dupilumab + INCS vs. INCS

Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Einzelstudien

Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse derjenigen Subgruppen mit signifikantem Interaktionstest dargestellt, die aufgrund der Heterogenität der IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 in der Gesamtpopulation auf Ebene der Einzelstudien betrachtet wurden (Tabelle 4-91).

In der Studie SINUS-24 sowie in SINUS-52 zu Woche 52 zeigt keine der betrachteten Subgruppen einen signifikanten Interaktions-p-Wert ($p < 0,05$).

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert aus SINUS-52 zu Woche 24

	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 % KI] p-Wert ^b	RR [95 % KI] p-Wert ^b	RD (%) [95 % KI] p-Wert ^b
Geschlecht							
Endpunkt SOC Erkrankungen der Atemwege (Interaktions-p-Wert: 0,0445)							
Männlich	185	28 (15,1)	93	35 (37,6)	0,296 [0,165; 0,530] < 0,0001	0,402 [0,261; 0,619] < 0,0001	-22,499 [-33,667; -11,332] < 0,0001
Weiblich	112	28 (25,0)	57	18 (31,6)	0,722 [0,356; 1,467] 0,3659	0,792 [0,479; 1,309] 0,3601	-6,579 [-21,174; 8,0169] 0,3748
Endpunkt PT Nasenpolypen (Interaktions-p-Wert: 0,0370)							
Männlich	185	3 (1,6)	93	15 (16,1)	0,086 [0,024; 0,306] 0,0002	0,101 [0,030; 0,340] 0,0003	-14,507 [-22,235; -6,780] 0,0003
Weiblich	112	3 (2,7)	57	1 (1,8)	1,541 [0,154; 15,414] 0,7112	1,527 [0,160; 14,587] 0,7117	0,924 [-3,643; 5,491] 0,6900
Baseline VAS Rhinosinusitis							
Endpunkt SOC Erkrankungen der Atemwege (Interaktions-p-Wert: 0,0178)							
≤ 7	69	4 (5,8)	38	13 (34,2)	0,118 [0,035; 0,403] 0,0008	0,169 [0,059; 0,489] 0,0012	-28,413 [-44,661; 12,166] 0,0008
> 7	222	51 (23,0)	110	39 (35,5)	0,543 [0,329; 0,897] 0,0173	0,648 [0,457; 0,919] 0,0153	-12,482 [-23,034; -1,929] 0,0206
a: Mometasonfuroat							
b: Odds Ratio, Risk Ratio and Risikodifferenz berechnet mittels SAS Prozedur GLIMMIX analog zu den Analysen für die Gesamtpopulation.							
INCS: Intranasale Kortikosteroide; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Responder; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; NSAID-ERD: Analgetika-Intoleranz-Syndrom; SOC: System Organ Class; NB: Nicht berechnet							

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.

Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS wurde anhand der beiden randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien SINUS-24 und SINUS-52 gegenüber INCS untersucht. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 in einer IPD-Meta-Analyse zusammengefasst.

Mortalität

Während des relevanten Beobachtungszeitraums der Studie SINUS-24 verstarb kein Patient. Ein Patient im Kontrollarm verstarb während der Follow-up Phase an den Folgen eines unerwünschten Ereignisses, das nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stand. In den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen der Studie-SINUS-52 verstarb kein Patient. Ein Patient im Dupilumab-Q2W/Q4W-Arm verstarb während der Follow-up-Phase. Das Ereignis stand nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Für den Endpunkt Mortalität wurde aufgrund der geringen Ereigniszahl keine Meta-Analyse durchgeführt.

Morbidität

Symptomtagebuch

Veränderung der nasalen Kongestion/Obstruktion (NC)

Für die Veränderung des NC-Scores bis Woche 24 ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verbesserung der Blockade/Verstopfung der Nase gemessen mithilfe des Symptomtagebuchs um einen klinisch relevanten Effekt mit großer Effektstärke handelt (Hedges' g [95 % KI]: -1,052 [-1,203; -0,900]).

Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkten im NC-Score

Für den Anteil der Patienten mit einer als minimalen klinisch relevanten Änderung definierten Verbesserung im NC-Score von $\geq 0,9$ Punkten nach 24 Wochen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR: [95 % KI]: 2,309 [1,928; 2,764]; p -Wert: $< 0,0001$).

Veränderung des Verlusts des Geruchssinns

Für die Veränderung des Scores für den Verlust des Geruchssinns bis Woche 24 ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verbesserung des Geruchssinns gemessen mithilfe des Symptomtagebuchs um einen klinisch relevanten Effekt mit großer Effektstärke handelt (Hedges' g [95 % KI]: -1,203 [-1,354; -1,052]).

Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ Punkten im Score für den Verlust des Geruchssinns

Für den Anteil der Patienten mit einer als minimalen klinisch relevanten Änderung definierten Verbesserung im Score für Verlust des Geruchssinns von $\geq 1,28$ Punkten nach 24 Wochen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR [95 % KI]: 8,457 [5,193; 13,775]; p -Wert: $< 0,0001$)

Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior)

Für die Veränderung der Rhinorrhoe bis Woche 24 ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verbesserung der Rhinorrhoe gemessen mithilfe des Symptomtagebuchs um einen klinisch relevanten Effekt mit mittlerer Effektstärke handelt (Hedges' g [95 % KI]: -0,797 [-0,950; -0,645]).

Veränderung des Total Symptom Scores (TSS)

Für die Veränderung des TSS bis Woche 24 ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verbesserung der im TSS zusammengefassten krankheitsspezifischen Symptome NC, Verlust des Geruchssinns und Rhinorrhoe um einen klinisch relevanten Effekt mit großer Effektstärke handelt (Hedges' g [95 % KI]: -1,198 [-1,351; -1,046]).

Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ Punkten im TSS

Für den Anteil der Patienten mit einer als minimalen klinisch relevanten Änderung definierten Verbesserung im TSS von $\geq 2,67$ Punkten nach 24 Wochen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR [95 % KI]: 3,260 [2,587; 4,109]; p -Wert: $< 0,0001$).

SNOT-22

Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores

Für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores bis Woche 24 ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptome sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mithilfe des SNOT-22 um einen klinisch relevanten Effekt mit großer Effektstärke handelt (Hedges' g [95 % KI]: -1,095 [-1,249; -0,941]).

Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ Punkten im SNOT-22-Gesamtscore

Für den Anteil der Patienten mit einer als minimalen klinisch relevanten Änderung definierten Verbesserung im SNOT-22 $\geq 8,9$ Punkten nach 24 Wochen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR: [95 % KI]: 1,500 [1,331; 1,689]; p-Wert: $< 0,0001$).

Veränderung der einzelnen Items des SNOT-22 zu Symptomen

Für die ergänzend dargestellte Veränderung in den einzelnen Items des SNOT-22 bis Woche 24 ergibt die IPD-Meta-Analyse analog zu den Ergebnissen des Gesamtscores für alle einzelnen Items jeweils einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS.

Weitere spezifische Endpunkte zu Geschmacks- und Geruchssinn

Veränderung des UPSIT-Scores

Für die Veränderung des UPSIT-Scores bis Woche 24 ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verbesserung des Riechvermögens gemessen mithilfe des UPSIT-Scores um einen klinisch relevanten Effekt mit großer Effektstärke handelt (Hedges' g [95 % KI]: 1,373 [1,219; 1,527]).

Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit UPSIT-Score ≤ 18 zu Baseline und > 18 zu Woche 24

Für den Anteil der Patienten mit Anosmie zu Baseline definiert als UPSIT-Score ≤ 18 , die zu Woche 24 keine Anosmie mehr aufwiesen (UPSIT-Score > 18), ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR: [95 % KI]: 7,218 [4,713; 11,056]; p-Wert: $< 0,0001$).

Veränderung des Verlusts des Geschmackssinns

Für die Veränderung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns nach 24 Wochen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verbesserung des Geschmackssinns gemessen mithilfe des Patiententagebuchs um einen klinisch relevanten Effekt mit mittlerer Effektstärke handelt (Hedges' g [95 % KI]: -0,890 [-1,045; -0,735]).

Skalen zu Symptomatik und Gesundheitszustand

Veränderung der VAS Rhinosinusitis

Für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis bis Woche 24 ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Symptomschwere der Rhinosinusitis gemessen mithilfe der VAS Rhinosinusitis um einen klinisch relevanten Effekt mit großer Effektstärke handelt (Hedges' g [95% KI]: -1,097 [-1,252; -0,941]).

Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit VAS Rhinosinusitis > 7 zu Baseline und ≤ 7 zu Woche 24

Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der mittel VAS gemessenen Rhinosinusitis-Symptomatik von schwer, definiert als VAS > 7 zu leicht oder mittelschwer nach 24 Wochen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR: [95 % KI]: 1,739 [1,496; 2,022]; p-Wert $< 0,0001$).

Veränderung der EQ-5D VAS

Für die Veränderung der EQ-5D VAS bis Woche 24 ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen mittels EQ-5D VAS um einen klinisch relevanten Effekt mit kleiner Effektstärke handelt (Hedges' g [95 % KI]: 0,482 [0,326; 0,637]).

Nasenpolypenscore (NPS)

Veränderung des NPS

Für die Veränderung des NPS bis Woche 24 ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz Hedges' g zeigt, dass es sich bei der Verringerung der Größe der Nasenpolypen gemessen mittels NPS um einen klinisch relevanten Effekt mit großer Effektstärke handelt (Hedges' g [95 % KI]: 1,229 [-1,382; -1,076]).

Notfalltherapie

Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP

Für die Notwendigkeit von Notfalltherapie in Form von SCS und/oder einer NNH-OP bis Woche 24 ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. So war das Risiko für die Notwendigkeit von SCS und/oder einer NNH-OP unter der Therapie mit Dupilumab + INCS um etwa 74 % geringer als unter INCS (HR [95 % KI]: 0,258 [0,173; 0,386]).

Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund

Für die Notwendigkeit von SCS als Notfalltherapie bis Woche 24 unabhängig vom Grund der Verordnung ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. So war das Risiko für die Notwendigkeit von SCS unabhängig vom Grund der Verordnung unter der Therapie mit Dupilumab + INCS um etwa 72 % geringer als unter INCS (HR [95 % KI]: 0,274 [0,181; 0,413]).

Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen

Für die Notwendigkeit von SCS als Notfalltherapie aufgrund von Nasenpolypen bis Woche 24 ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p < 0,0001$) zugunsten von Dupilumab + INCS. So war das Risiko für die Notwendigkeit einer SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen unter der Therapie mit Dupilumab + INCS um etwa 87 % geringer als unter INCS (HR [95 % KI]: 0,129 [0,067; 0,25]).

Zeit bis zur ersten NNH-OP

Für die Notwendigkeit einer NNH-OP als Notfalltherapie bis Woche 24 ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied ($p = 0,0055$) zugunsten von Dupilumab + INCS. So war das Risiko für die Notwendigkeit einer NNH-OP unter der Therapie mit Dupilumab + INCS um etwa 76 % geringer als unter INCS (HR [95 % KI]: 0,236 [0,085; 0,654]).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der einzelnen Items des SNOT-22 zur Lebensqualität

Für die Veränderung der einzelnen Items des SNOT-22 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 24 Wochen ergibt die IPD-Meta-Analyse für alle einzelnen Items jeweils einen statistisch signifikanten und klinische relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS.

Sicherheit

Gesamtraten

Unerwünschte Ereignisse

Für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse nach 24 Wochen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen numerischen, jedoch statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS. Die Ergebnisse zeigen die gute Verträglichkeit von Dupilumab + INCS.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach 24 Wochen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR [95 % KI]: 0,400 [0,219; 0,729]; p-Wert: 0,0028).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigt die IPD-Meta-Analyse nach 24 Wochen eine heterogene Datenlage. In der Studie SINUS-24 ergibt sich nach 24 Wochen kein signifikanter Behandlungsunterschied. In der Studie SINUS-52 besteht nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR [95 % KI]: 0,253 [0,096; 0,661]; p-Wert: 0,0052) und nach 52 Wochen ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS zu beobachten (RR [95 % KI]: 0,355 [0,144; 0,880]; p-Wert: 0,0254).

Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied von ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 traten keine unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse mit einem Behandlungsunterschied von ≥ 5 % auf.

Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT

Die IPD-Meta-Analyse zeigt nach 24 Wochen für die SOC: *Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums* eine heterogene Datenlage gemessen am Risk Ratio. In der Studie SINUS-24 ergibt sich nach 24 Wochen kein signifikanter Behandlungsunterschied. In der Studie SINUS-52 besteht nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR [95 % KI]: 0,534 [0,387; 0,736]; p-Wert: 0,0001) und nach 52 Wochen ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS zu beobachten (RR [95 % KI]: 0,644 [0,485; 0,856]; p-Wert: 0,0025).

Für die SOC: *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* nach 24 Wochen ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS (RR [95 % KI]: 0,767 [0,641; 0,918]; p-Wert: 0,0039).

Auf PT-Ebene zeigt die IPD-Meta-Analyse nach 24 Wochen für den *PT: Nasenpolypen* eine heterogene Datenlage. In der Studie SINUS-24 ergibt sich nach 24 Wochen ein numerischer Vorteil zugunsten von Dupilumab. In der Studie SINUS-52 besteht nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS (RR [95 % KI]: 0,189 [0,075; 0,475]; p-Wert: 0,0004 und nach 52 Wochen ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS zu beobachten (RR [95 % KI]: RR: 0,312 [0,153; 0,639]; p-Wert: 0,0015).

Für den *PT: Asthma* ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS zu beobachten (RR [95 % KI]: 0,288 [0,138; 0,604]; p-Wert: 0,0010).

Effektmodifikation in Subgruppen

Die IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 zeigt für nahezu alle durchgeführten Subgruppenanalysen, die durch einen positiven Interaktions-p-Wert ($< 0,005$) auffielen, gleichgerichtete Effektschätzer, die konsistent mit den Ergebnissen für die Gesamtpopulation sind. Für alle Subgruppenanalysen mit gleichgerichteten Effektschätzern ergibt sich jeweils in beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter und für kontinuierliche Endpunkte gemessen am 95 % KI des Hedges' g klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab + INCS.

Patienten unter 65 Jahren, Patienten mit stärker ausgeprägten krankheitsspezifischen Symptomen zu Baseline und Patienten mit komorbidem Asthma und/oder NSAID-ERD profitieren tendenziell in einem größeren Ausmaß von Dupilumab + INCS. Da über nahezu alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für alle untersuchten Teilpopulationen besteht, gelten die in Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellten Ergebnisse für die Gesamtpopulation.

Tabelle 4-92 Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IPD-Meta Analyse aus SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24)

<i>Nutzendimension</i>	Behandlungseffekt
Endpunkt	Dupilumab + INCS^a vs. INCS^a
	Effektschätzer [95 % KI]; p-Wert
Mortalität	
Anzahl der Todesfälle	OR: NB RR: NB RD: NB
Morbidität	
Symptomtagebuch	
Veränderung der nasalen Kongestion/Obstruktion (NC)	MWD: -0,81 [-0,93; -0,70] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,052 [-1,203; -0,900]
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkten im NC-Score	OR: 5,643 [4,030; 7,902]; < 0,0001 RR: 2,309 [1,928; 2,764]; < 0,0001 RD: 39,912 [33,100; 46,724]; < 0,0001
Veränderung des Verlusts des Geruchssinns	MWD: -1,02 [-1,15; -0,89] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,203 [-1,354; -1,052]
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ Punkten im Score für den Verlust des Geruchssinns	OR: 14,048 [8,096; 24,377]; < 0,0001 RR: 8,457 [5,193; 13,775]; < 0,0001 RD: 41,961 [36,398; 47,523]; < 0,0001
Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior)	MWD: -0,57 [-0,67; -0,46] ^b ; < 0,0001 H'g: -0,797 [-0,950; -0,645]
Veränderung des TSS	MWD: -2,38 [-2,68; -2,07] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,198 [-1,351; -1,046]
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ Punkten im TSS	OR: 8,275 [5,766; 11,876]; < 0,0001 RR: 3,260 [2,587; 4,109]; < 0,0001 RD: 47,290 [40,814; 53,766]; < 0,0001
SNOT-22	
Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores	MWD: -18,08 [-20,62; -15,53] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,095 [-1,249; -0,941]
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ Punkten im SNOT-22-Gesamtscore	OR: 3,345 [2,396; 4,670]; < 0,0001 RR: 1,500 [1,331; 1,689]; < 0,0001 RD: 26,435 [19,458; 33,412]; < 0,0001
Veränderung der einzelnen Items des SNOT-22 zu Symptomen	Siehe Anhang 4-G

Nutzendimension	Behandlungseffekt
Endpunkt	Dupilumab + INCS^a vs. INCS^a
	Effektschätzer [95 % KI]; p-Wert
Weitere spezifische Endpunkte zu Geschmacks- und Geruchssinn	
Veränderung des UPSIT-Scores	MWD: 10,28 [9,13; 11,43] ^b ; < 0,0001 H'g: 1,373 [1,219; 1,527]
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit UPSIT ≤ 18 zu Baseline und > 18 zu Woche 24	OR: 21,517 [12,241; 37,823]; < 0,0001 RR: 7,218 [4,713; 11,056]; < 0,0001 RD: 56,579 [50,201; 62,957]; < 0,0001
Veränderung des Verlusts des Geschmackssinns	MWD: -0,79 [-0,92; -0,65] ^b ; < 0,0001 H'g: -0,890 [-1,045; -0,735]
Skalen zu Symptomatik und Gesundheitszustand	
Veränderung der VAS Rhinosinusitis	MWD: -2,78 [-3,18; -2,39] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,097 [-1,252; -0,941]
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit VAS Rhinosinusitis > 7 zu Baseline und ≤ 7 zu Woche 24	OR: 4,662 [3,096; 7,020]; < 0,0001 RR: 1,739 [1,496; 2,022]; < 0,0001 RD: 34,350 [26,198; 42,501]; < 0,0001
Veränderung der EQ-5D VAS	MWD: 7,90 [5,35; 10,45] ^b ; < 0,0001 H'g: 0,482 [0,326; 0,637]
Nasenpolypenscore (NPS)	
Veränderung des NPS	MWD: -1,86 [-2,09; -1,63] ^b ; < 0,0001 H'g: -1,229 [-1,382; -1,076]
Notfalltherapie	
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP ^c	HR: 0,258 [0,173; 0,386]; < 0,0001
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund	HR: 0,274 [0,181; 0,413]; < 0,0001
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen	HR: 0,129 [0,067; 0,25]; < 0,0001
Zeit bis zur ersten NNH-OP ^c	HR: 0,236 [0,085; 0,654]; 0,0055
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Veränderung der einzelnen Items des SNOT-22 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	siehe Anhang 4-G
Sicherheit	
Gesamtraten	
UE	OR: 0,719 [0,506; 1,020]; 0,0647 RR: 0,917 [0,841; 1,000]; 0,0503 RD: -6,405 [-12,897; 0,088]; 0,0532

<i>Nutzendimension</i> Endpunkt	Behandlungseffekt Dupilumab + INCS^a vs. INCS^a
	Effektschätzer [95 % KI]; p-Wert
SUE	OR: 0,376 [0,198; 0,714]; 0,0029 RR: 0,400 [0,219; 0,729]; 0,0028 RD: -5,239 [-9,400; -1,079]; 0,0136
Therapieabbrüche aufgrund von UE ^d	<u>SINUS-24 (24 Wochen)</u> OR: 1,558 [0,363; 6,694]; 0,5498 RR: 1,538 [0,373; 6,352]; 0,5503 RD: 1,224 [-2,734; 5,182]; 0,5432
	<u>SINUS-52 (24 Wochen)</u> OR: 0,237 [0,087; 0,647]; 0,0050 RR: 0,253 [0,096; 0,661]; 0,0052 RD: -5,980 [-10,619; -1,340]; 0,0117
	<u>SINUS-52 (52 Wochen)</u> OR: 0,328 [0,125; 0,861]; 0,0237 RR: 0,355 [0,144; 0,880]; 0,0254 RD: -7,306 [-13,306; -1,307]; 0,0172
<i>Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied von ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen</i>	
UESI	In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 traten keine UESI mit einem Unterschied ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen auf.
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums ^d	<u>SINUS-24 (24 Wochen)</u> OR: 0,724 [0,430; 1,218]; 0,2227 RR: 0,797 [0,553; 1,149]; 0,2233 RD: -6,760 [-17,629; 4,109]; 0,2218 <u>SINUS-52 (24 Wochen)</u> OR: 0,425 [0,273; 0,663]; 0,0002 RR: 0,534 [0,387; 0,736]; 0,0001 RD: -16,478 [-25,351; -7,605]; 0,0003 <u>SINUS-52 (52 Wochen)</u> OR: 0,475 [0,297; 0,762]; 0,0021 RR: 0,644 [0,485; 0,856]; 0,0025 RD: -17,785 [-28,799; -6,771]; 0,0016
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR: 0,643 [0,471; 0,878]; 0,0055 RR: 0,767 [0,641; 0,918]; 0,0039 RD: -10,334 [-17,699; -2,970]; 0,0060

Nutzendimension	Behandlungseffekt
Endpunkt	Dupilumab + INCS^a vs. INCS^a
	Effektschätzer [95 % KI]; p-Wert
PT: Nasenpolypen ^d	<p><u>SINUS-24 (24 Wochen)</u> OR: 0,607 [0,309; 1,193]; 0,1469 RR: 0,654 [0,367; 1,164]; 0,1483 RD: -6,294 [-14,783; 2,196]; 0,1456</p> <p><u>SINUS-52 (24 Wochen)</u> OR: 0,173 [0,066; 0,452]; 0,0004 RR: 0,189 [0,075; 0,475]; 0,0004 RD: -8,646 [-13,853; -3,440]; 0,0012</p> <p><u>SINUS-52 (52 Wochen)</u> OR: 0,268 [0,122; 0,591]; 0,0012 RR: 0,312 [0,153; 0,639]; 0,0015 RD: -13,293 [-20,711; -5,876]; 0,0005</p>
PT: Asthma	OR: 0,272 [0,126; 0,588]; 0,0010 RR: 0,288 [0,138; 0,604]; 0,0010 RD: -5,568 [-9,012; -2,124]; 0,0016
<p>a: Mometasonfuroat b: Änderung des Least Square Mean (LS-Mean Change) c: NNH-OP ist operationalisiert als Feststellung der Notwendigkeit und/oder Durchführung einer NNH-OP. Es wurden sowohl geplante als auch während der Studie durchgeführte NNH-OPs berücksichtigt. d: Für diese Endpunkte kann die IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 aufgrund von Heterogenität nicht herangezogen werden. Daher sind die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; NB: Nicht berechnet; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; VAS: Visuelle Analogskala; EQ-5D: European Quality of Life Five Dimensions; SCS: Systemische Kortikosteroide; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; NPS: Nasenpolypenscore; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Risk Ratio; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; SOC System Organ Class; PT: Preferred Term (MedDRA Version 21.0)</p>	

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, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-93: 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
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-94: 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>	•		•	•
Nicht zutreffend.					

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 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	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>
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-97: 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.

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-98: 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>
Nicht zutreffend.						

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 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-100: 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>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die vorliegende Nutzenbewertung von Dupilumab zur Behandlung von Patienten mit schwerer CRSwNP beruht auf der IPD-Meta-Analyse der beiden Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24.

Bei SINUS-24 und SINUS-52 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien. Beide Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Da es sich um RCTs handelt, entsprechen die SINUS-Studien dem Evidenzgrad 1b der Evidenzklassifizierung nach § 5 Abs. 6 der AM-NutzenV [1]. Darüber hinaus weisen die Studien sowohl endpunktübergreifend als auch in allen patientenrelevanten Endpunkten ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft auf.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab wurden anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte bestimmt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2 und Abschnitt 4.2.5.2.3):

- Mortalität (im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben)
- Veränderung der nasalen Kongestion/Obstruktion (NC)
 - Veränderung des NC-Scores
 - Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ Punkten im NC-Score
- Veränderung des Verlusts des Geruchssinns
 - Veränderung des Scores
 - Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ Punkten im Score für den Verlust des Geruchssinns
- Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior)

- Veränderung des Total Symptom Scores (TSS)
 - Veränderung des TSS
 - Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ Punkten im TSS
- SNOT-22
 - Veränderung des Gesamtscores
 - Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im SNOT-22-Gesamt-score von $\geq 8,9$ Punkten
- UPSIT
 - Veränderung des Scores
 - Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit UPSIT-Score ≤ 18 zu Baseline und > 18 zu Woche 24 bzw. 52
- Veränderung des Verlusts des Geschmackssinns
- VAS Rhinosinusitis
 - Veränderung des Scores
 - Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit VAS Rhinosinusitis > 7 zu Baseline und ≤ 7 zu Woche 24 bzw. 52
- Veränderung der EQ-5D VAS
- Veränderung des Nasenpolypenscores (NPS)
- Notfalltherapie
 - Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP
 - Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund
 - Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen
 - Zeit bis zur ersten NNH-OP
- Unerwünschte Ereignisse
 - UE

- SUE
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UESI
- UE mit einem Unterschied von $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach SOC und PT

Neben diesen Endpunkten wurden zusätzlich die Ergebnisse der einzelnen Items des SNOT-22 in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität dargestellt, da sie relevante Informationen zur Wirksamkeit von Dupilumab beinhalten.

Die Ergebnisse der beiden Studien wurden in einer IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 zu einem gemeinsamen Effektschätzer zusammengefasst. Die IPD-Meta-Analyse entspricht dem Evidenzgrad 1a. Bei hoher Aussagekraft der zusammengefassten Studien ist bei Vorliegen homogener Ergebnisse und statistischer Signifikanz für den jeweiligen Endpunkt nach den Allgemeinen Methoden des IQWiG grundsätzlich von einem **Beleg** für einen Zusatznutzen auszugehen [11].

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.

Ableitung des Zusatznutzens

In Tabelle 4-102 wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS gegenüber der zVT bei Erwachsenen mit schwerer CRSwNP in den betrachteten patientenrelevanten Endpunkten einschließlich der Wahrscheinlichkeit dieses Zusatznutzens zusammengefasst. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse aus den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24 herangezogen.

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dupilumab erfolgt gemäß der AM-NutzenV § 5 Abs. 7 [1]. Es wird die Schwere der jeweiligen Symptome sowie das Ausmaß der Verbesserung in die Beurteilung einbezogen. Die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens basiert auf der in Abschnitt 4.4.1 beschriebenen Einschätzung der Aussagekraft der IPD-Meta-Analyse aus den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24.

Liegen relevante, stetige Effektmaße vor, wurde bei statistisch signifikanten Mittelwertdifferenzen eine standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Gruppenunterschiedes herangezogen. Nach einem Vorschlag von Cohen (1986) indiziert eine standardisierte Mittelwertdifferenz von 0,2 einen kleinen Effekt, 0,5 einen mittleren und 0,8 einen großen Effekt [56]. Um diese Effektstärken auf das Ausmaß des Zusatznutzens zu übertragen, wurde in Anlehnung an einen Vorschlag des IQWiG auf Grundlage des 95 % KI zu Hedges' g folgendes Klassifikationsschema angewendet [11].

Das 95 % Konfidenzintervall zu Hedges' g...

schließt Werte im Bereich [-0,2; 0,2] nicht aus

schließt Werte im Bereich [-0,2; 0,2] aus, nicht aber Werte im Bereich [-0,5; 0,5]

schließt Werte im Bereich [-0,5; 0,5] aus, nicht aber Werte im Bereich [-0,8; 0,8]

schließt Werte im Bereich [-0,8; 0,8] aus

Bewertung

kein relevanter Effekt

relevanter Effekt mit kleiner Effektstärke

relevanter Effekt mit mittlerer Effektstärke

relevanter Effekt mit großer Effektstärke

Die Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Arme der Studien SINUS-24 und SINUS-52 entspricht wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.2 beschrieben, vollständig der Zielpopulation von Dupilumab. Alle Patienten wurden entsprechend der Fachinformation von Dupilumab behandelt. In der Gesamtbetrachtung aller patientenrelevanten Endpunkte zeigt sich nahezu keine Effektmodifikation für den potenziellen Effektmodifikator Region (EU; Nordamerika; Rest der Welt). Die Ergebnisse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 sowie der daraus abgeleitete Zusatznutzen von Dupilumab sind somit vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Tabelle 4-102: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Dupilumab + INCS gegenüber der zVT

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer ^a [95 % KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle	OR: NB RR: NB RD: NB	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-
Morbidität			
Symptomtagebuch			
Veränderung der nasalen Kongestion/Obstruktion (NC)	MWD: -0,81 [-0,93; -0,70] ^b < 0,0001 H'g: -1,052 [-1,203; -0,900]	erheblich	Beleg
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 0,9 Punkten im NC-Score	OR: 5,643 [4,030; 7,902] < 0,0001 RR: 2,309 [1,928; 2,764] < 0,0001 RD: 39,912 [33,100; 46,724] < 0,0001		
Veränderung des Verlusts des Geruchssinns	MWD: -1,02 [-1,15; -0,89] ^b < 0,0001 H'g: -1,203 [-1,354; -1,052]	erheblich	Beleg
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 1,28 Punkten im Score für den Verlust des Geruchssinns	OR: 14,048 [8,096; 24,377] < 0,0001 RR: 8,457 [5,193; 13,775] < 0,0001 RD: 41,961 [36,398; 47,523] < 0,0001		
Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior)	MWD: -0,57 [-0,67; -0,46] ^b < 0,0001 H'g: -0,797 [-0,950; -0,645]	erheblich	Beleg
Veränderung des TSS	MWD: -2,38 [-2,68; -2,07] ^b < 0,0001 H'g: -1,198 [-1,351; -1,046]	erheblich	Beleg
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 2,67 Punkten im TSS	OR: 8,275 [5,766; 11,876] < 0,0001 RR: 3,260 [2,587; 4,109] < 0,0001 RD: 47,290 [40,814; 53,766] < 0,0001		

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer ^a [95 % KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
SNOT-22			
Veränderung des SNOT-22-Gesamtscore	MWD: -18,08 [-20,62; -15,53] ^b < 0,0001 H'g: -1,095 [-1,249; -0,941]	erheblich	Beleg
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 8,9 Punkten im SNOT-22-Gesamtscore	OR: 3,345 [2,396; 4,670] < 0,0001 RR: 1,500 [1,331; 1,689] < 0,0001 RD: 26,435 [19,458; 33,412] < 0,0001		
Weitere spezifische Endpunkte zu Geschmacks- und Geruchssinn			
Veränderung des UPSIT-Scores	MWD: 10,28 [9,13; 11,43] ^b < 0,0001 H'g: 1,373 [1,219; 1,527]	erheblich	Beleg
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit UPSIT-Score ≤ 18 zu Baseline und > 18 zu Woche 24	OR: 21,517 [12,241; 37,823]; < 0,0001 RR: 7,218 [4,713; 11,056]; < 0,0001 RD: 56,579 [50,201; 62,957]; < 0,0001		
Veränderung des Verlusts des Geschmackssinns	MWD: -0,79 [-0,92; -0,65] ^b < 0,0001 H'g: -0,890 [-1,045; -0,735]	erheblich	Beleg
Skalen zu Symptomatik und Gesundheitszustand			
Veränderung der VAS Rhinosinusitis	MWD: -2,78 [-3,18; -2,39] ^b < 0,0001 H'g: -1,097 [-1,252; -0,941]	erheblich	Beleg
Responder-Analyse: Anteil der Patienten mit VAS Rhinosinusitis > 7 zu Baseline und ≤ 7 zu Woche 24	OR: 4,662 [3,096; 7,020] < 0,0001 RR: 1,739 [1,496; 2,022] < 0,0001 RD: 34,350 [26,198; 42,501] < 0,0001		
Veränderung der EQ-5D VAS	MWD: 7,90 [5,35; 10,45] ^b < 0,0001 H'g: 0,482 [0,326; 0,637]	gering	Beleg
Endoskopischer Nasenpolypenscore (NPS)			
Veränderung des NPS	MWD: -1,86 [-2,09; -1,63] ^b < 0,0001 H'g: -1,229 [-1,382; -1,076]	erheblich	Beleg

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer ^a [95 % KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
Notfalltherapie			
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP ^c	HR: 0,258 [0,173; 0,386] < 0,0001	erheblich	Beleg
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund	HR: 0,274 [0,181; 0,413] < 0,0001	erheblich	Beleg
Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen	HR: 0,129 [0,067; 0,25] < 0,0001		
Zeit bis zur ersten NNH-OP ^c	HR: 0,236 [0,085; 0,654] 0,0055	erheblich	Beleg
Sicherheit^d			
Gesamtraten			
UE	OR: 0,719 [0,506; 1,020] 0,0647 RR: 0,917 [0,841; 1,000] 0,0503 RD: -6,405 [-12,897; 0,088] 0,0532	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-
SUE	OR: 0,376 [0,198; 0,714] 0,0029 RR: 0,400 [0,219; 0,729] 0,0028 RD: -5,239 [-9,400; -1,079] 0,0136	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-
Therapieabbrüche aufgrund von UE ^e	<u>SINUS-24 (24 Wochen)</u> OR: 1,558 [0,363; 6,694]; 0,5498 RR: 1,538 [0,373; 6,352]; 0,5503 RD: 1,224 [-2,734; 5,182]; 0,5432 <u>SINUS-52 (24 Wochen)</u> OR: 0,237 [0,087; 0,647]; 0,0050 RR: 0,253 [0,096; 0,661]; 0,0052 RD: -5,980 [-10,619; -1,340]; 0,0117 <u>SINUS-52 (52 Wochen)</u> OR: 0,328 [0,125; 0,861]; 0,0237 RR: 0,355 [0,144; 0,880]; 0,0254 RD: -7,306 [-13,306; -1,307]; 0,0172	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer ^a [95 % KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
UESI und andere unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied von ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen			
UESI	In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 traten keine UESI mit einem Unterschied ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen auf.	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums ^e	<u>SINUS-24 (24 Wochen)</u> OR: 0,724 [0,430; 1,218]; 0,2227 RR: 0,797 [0,553; 1,149]; 0,2233 RD: -6,760 [-17,629; 4,109]; 0,2218	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-
	<u>SINUS-52 (24 Wochen)</u> OR: 0,425 [0,273; 0,663]; 0,0002 RR: 0,534 [0,387; 0,736]; 0,0001 RD: -16,478 [-25,351; -7,605]; 0,0003		
	<u>SINUS-52 (52 Wochen)</u> OR: 0,475 [0,297; 0,762]; 0,0021 RR: 0,644 [0,485; 0,856]; 0,0025 RD: -17,785 [-28,799; -6,771]; 0,0016		
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR: 0,643 [0,471; 0,878] 0,0055 RR: 0,767 [0,641; 0,918] 0,0039 RD: -10,334 [-17,699; -2,970] 0,0060	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-
PT Nasenpolypen ^e	<u>SINUS-24 (24 Wochen)</u> OR: 0,607 [0,309; 1,193]; 0,1469 RR: 0,654 [0,367; 1,164]; 0,1483 RD: -6,294 [-14,783; 2,196]; 0,1456 <u>SINUS-52 (24 Wochen)</u> OR: 0,173 [0,066; 0,452]; 0,0004 RR: 0,189 [0,075; 0,475]; 0,0004 RD: -8,646 [-13,853; -3,440]; 0,0012 <u>SINUS-52 (52 Wochen)</u> OR: 0,268 [0,122; 0,591]; 0,0012 RR: 0,312 [0,153; 0,639]; 0,0015 RD: -13,293 [-20,711; -5,876]; 0,0005	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-

Nutzendimension Endpunkt	Effektschätzer ^a [95 % KI] p-Wert	Zusatznutzen	
		Ausmaß	Wahrscheinlichkeit
PT Asthma	OR: 0,272 [0,126; 0,588] 0,0010 RR: 0,288 [0,138; 0,604] 0,0010 RD: -5,568 [-9,012; -2,124] 0,0016	Kein größerer oder geringerer Nutzen	-

a: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse aus den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24.
b: Änderung des Least Square Means (LS-Mean Change).
c: NNH-OP war operationalisiert als Feststellung der Notwendigkeit und/oder Durchführung einer NNH-OP.
d: Im Rahmen der Dokumentation unerwünschter Ereignisse wurden auch Fälle von Asthma und Nasenpolypen erfasst, die aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Sicherheit herangezogen werden.
e: Für diese Endpunkte kann die IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 aufgrund von Heterogenität nicht herangezogen werden. Daher sind die Ergebnisse der Einzelstudien dargestellt.

INCS: Intranasale Kortikosteroide; NB: Nicht berechnet; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; VAS: Visuelle Analogskala; EQ-5D: European Quality of Life Five Dimensions; SCS: Systemische Kortikosteroide; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; NPS: Nasenpolypenscore; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: Risk Ratio; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; SOC: System Organ Class; PT: Preferred Term; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Mortalität

In den bewertungsrelevanten Studienarmen der Studien SINUS-24 und SINUS-52 verstarb während des relevanten Beobachtungszeitraums kein Patient. Für die Mortalität kann daher kein größerer oder geringerer Nutzen abgeleitet werden.

Morbidität

Ziel der CRSwNP-Therapie ist das Erreichen und Aufrechterhalten einer langfristigen und effektiven Krankheitskontrolle. Dazu zählen insbesondere die Verbesserung der Symptome, die Wiederherstellung des Geruchs- und Geschmackssinns sowie die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Ein weiteres wichtiges Therapieziel ist die Minimierung arzneimittelassoziierter Nebenwirkungen der SCS-Therapie sowie der schwerwiegenden Risiken und Komplikationen, die mit einer NNH-OP einhergehen.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1.1 beschrieben, wiesen die Patienten der Studien SINUS-24 und SINUS-52 mehrheitlich trotz SCS-Therapie und/oder einer oder wiederholter NNH-OPs in der Vergangenheit Symptome schwerer, unkontrollierter CRSwNP auf. Die krankheitsspezifischen Symptome wie Behinderung der Nasenatmung, Verstopfung der Nase, starkes Laufen der Nase sowie Riechstörungen bis hin zum völligen Verlust des Geruchssinns schränken die Patienten direkt in ihrer Wahrnehmung und ihrem Wohlbefinden ein und haben kombiniert mit ihrer anhaltenden Dauer sehr belastende, negative Auswirkungen auf alltägliche Aktivitäten und die Lebensqualität. Entsprechend dem hohen Leidensdruck der Patienten werden die im Folgenden beschriebenen krankheitsspezifischen Symptome der CRSwNP daher als schwerwiegend eingestuft.

Symptomtagebuch

Nasale Kongestion/Obstruktion (NC), der Verlust des Geruchssinns sowie Rhinorrhoe (anterior und/oder posterior) sind Hauptsymptome der CRSwNP. Die Verbesserung im NC-Score war daher einer der beiden ko-primären Endpunkte der SINUS-Studien.

Die IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 zeigt für alle drei mittels Symptomtagebuch erhobenen Einzelsymptome NC, Verlust des Geruchssinns und Rhinorrhoe (anterior/posterior) sowie den Total Symptom Score (TSS) gemessen an der Änderung zu Woche 24 eine signifikante, klinisch relevante Verbesserung unter der Therapie mit Dupilumab. Der Anteil der Patienten mit einer als klinisch relevant eingestuften Verbesserung in NC, Verlust des Geruchssinns und TSS ist in der Dupilumab-Gruppe jeweils statistisch signifikant größer als in der Kontrollgruppe.

Die absoluten Werte für den NC-Score verdeutlichen, dass unter der Therapie mit Dupilumab eine weitgehende Freiheit von NC-Symptomen erreicht wurde. So wiesen Patienten in der Dupilumab-Gruppe zu Baseline mittelschwere bis schwere NC-Symptome (mittlerer NC-Score von 2,39) zu Woche 24 dagegen lediglich leichte Symptome (mittlerer NC-Score von 1,07) auf. Die absolute Verbesserung in der Kontrollgruppe war dagegen wesentlich geringer (mittlerer NC-Score 2,41 zu Baseline 1,85 zu Woche 24). Eine derartige Entwicklung ist auch für die anderen Endpunkte des Patiententagebuchs zu verzeichnen. Dupilumab bewirkt demnach eine weitgehende Freiheit von schwerwiegenden Symptomen der CRSwNP, woraus sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** ergibt.

SNOT-22

Der SNOT-22 umfasst neben den Symptomen NC, Verlust des Geruchssinns, anteriorer und posteriorer Rhinorrhoe weitere rhinosinusspezifische Symptome wie Ohrenschmerzen, Husten und Schmerzen oder Druckgefühl im Gesicht sowie Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich Schlafstörungen, Erschöpfung, verminderter Produktivität, eingeschränkter Konzentrationsfähigkeit und Gemütszustand. Sowohl die Symptome als auch die Einschränkung der Lebensqualität tragen erheblich zum hohen Leidensdruck der Patienten mit CRSwNP bei.

In der IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 zeigt sich für den SNOT-22-Gesamtscore ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Der Anteil der Patienten mit einer als klinisch relevant eingestuften Verbesserung im SNOT-22-Gesamtscore von $\geq 8,9$ Punkten ist in der Dupilumab-Gruppe statistisch signifikant größer (OR [95 % KI]: 3,345 [2,396; 4,670]). Die Ergebnisse der einzelnen Items zu Symptomen und Lebensqualität sind konsistent mit den Ergebnissen des Gesamtscores. So zeigt sich für alle Items ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Dupilumab.

Aus den Ergebnissen für den SNOT-22 ergibt sich insgesamt ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dupilumab**.

Weitere spezifische Endpunkte zum Geruchs- und Geschmackssinn

Der Verlust des Geruchs- und Geschmackssinns betrifft gleich zwei Sinne und führt dadurch zu einer gravierenden Einschränkung in der physiologischen Wahrnehmung der Umwelt. Der Verlust dieser Sinne beeinträchtigt CRSwNP-Patienten beim Schmecken von Speisen und Getränken, bei der Risikowahrnehmung von Feuer und Rauch sowie der Wahrnehmung ihrer eigenen Körperhygiene und kann mit Depressionen verbunden sein [57]. Für die mithilfe des UPSIT-Scores ermittelte Veränderung des Geruchssinns zeigt die IPD-Meta-Analyse einen signifikanten, klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Auch für den Anteil der UPSIT-Responder, definiert als Patienten mit Anosmie (UPSIT-Score ≤ 18) zu Baseline, die zu Woche 24 einen UPSIT-Score von > 18 erreichten und damit keine Anosmie mehr aufwiesen, zeigt die IPD-Meta-Analyse einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Unter der Therapie mit Dupilumab erlangten 66 % der Patienten mit Anosmie zu Baseline mindestens ein geringes Riechvermögen wieder. In der Kontrollgruppe erreichten hingegen nur etwa 9 % der Patienten mit Anosmie zu Baseline dieses Kriterium. Für die mittels Patiententagebuch erhobene Veränderung des Verlusts des Geschmackssinns zeigt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Aus den Ergebnissen zu weiteren spezifischen Endpunkten zum Geruchs- und Geschmackssinn ergibt sich insgesamt ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dupilumab**.

Skalen zu Rhinosinusitis-Symptomatik und allgemeinem Gesundheitszustand

Die VAS Rhinosinusitis wird gemäß EPOS zur Einteilung der Symptomschwere der CRSwNP in leicht (VAS 0 bis 3), mittelschwer (VAS > 3 bis 7) und schwer (VAS > 7 bis 10) herangezogen [7]. Die IPD-Meta-Analyse zeigt für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis einen statistisch signifikanten, klinisch relevanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Für den Anteil der VAS Rhinosinusitis-Responder, definiert als eine Verbesserung der Symptomschwere von schwer (VAS > 7) zu Baseline zu mittelschwer oder leicht (VAS < 7) zu Woche 24, ergibt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Für die VAS Rhinosinusitis lässt sich damit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Dupilumab** ableiten.

Auch für die mittels EQ-5D VAS erhobene Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Dupilumab.

Für die EQ-5D VAS lässt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Dupilumab** ableiten.

Nasenpolypenscore (NPS)

Die Nasenpolypen tragen erheblich zum Verlust des Geruchssinns sowie zur Behinderung der Nasenatmung bei CRSwNP-Patienten bei. Für die mittels bilateralem endoskopischem Nasenpolypenscore beurteilte Größe der Nasenpolypen zeigt die IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 einen klinisch relevanten, statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. So wiesen die Patienten zu Baseline große Polypen in beiden Nasenöffnungen auf, gemessen am bilateralen NPS von durchschnittlich etwa 6 von maximal 8 möglichen Punkten. In der Dupilumab-Gruppe zeigt sich eine Verbesserung des NPS um 1,87 Punkte auf 4,13 Punkte zu Woche 24 bei nahezu gleichbleibendem NPS in der Kontrollgruppe. Aus den Ergebnissen für den NPS ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dupilumab.

Notfalltherapie

Der Einsatz von SCS kann mit schweren Nebenwirkungen wie Diabetes mellitus, Osteoporose, Bluthochdruck, Gewichtszunahme, Hautveränderungen, Stimmungsschwankungen, Schlafproblemen, Glaukom sowie dem Cushing-Syndrom einhergehen. Jede Gabe von SCS kann unabhängig von Dauer und Dosis zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen führen. NNH-OPs gehen einerseits mit einem Risiko für schwerwiegende Komplikationen wie dem Austreten von Cerebrospinalflüssigkeit, Verletzungen der inneren Halsschlagader, Meningitis, Blutungen sowie Verletzungen des Sehnervs oder des Auges [30, 35, 36] und andererseits mit einer hohen Rezidivrate einher. So tritt innerhalb von 6 Monate nach dem Eingriff bei 35 % eine Rezidivpolyposis auf, nach 12 Monaten bei 38 % und nach 18 Monaten bereits bei 40 % der Patienten. Sowohl die Therapie mit SCS als auch eine NNH-OP gilt es daher möglichst zu vermeiden.

Unter der Therapie mit Dupilumab war das Risiko für eine SCS-Therapie und/oder die Notwendigkeit einer NNH-OP im Vergleich zur Kontrollgruppe um etwa 74 % reduziert (HR [95 % KI]: 0,258 [0,173; 0,386]). Auch für die Einzelkomponenten der Notfalltherapie zeigt die IPD-Meta-Analyse jeweils einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. So war das Risiko für eine SCS-Therapie aus jeglichem Grund um etwa 72 % reduziert (HR: 0,274 [0,181; 0,413]) und dieser Unterschied ist noch deutlicher, wenn nur die SCS-Verordnungen aufgrund von Nasenpolypen betrachtet werden (HR [95 % KI]: 0,129 [0,067; 0,25]). Für die Notwendigkeit einer NNH-OP ist in der Dupilumab-Gruppe eine Risikoreduktion um etwa 76 % zu verzeichnen (HR: 0,236 [0,085; 0,654]).

Aus den Ergebnissen zur Vermeidung von SCS und/oder NNH-OP ergibt sich insgesamt ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Dupilumab.

Sicherheit

Für die Rate der unerwünschten Ereignisse zeigt die IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 einen numerischen Vorteil zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Bei der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ist in der IPD-Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS zu verzeichnen, der zu einem großen Teil auf als unerwünschte Ereignisse erfasste Fälle von Asthma und CRSwNP in der

Kontrollgruppe zurückzuführen ist. Bei den Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse kann die IPD-Meta-Analyse aufgrund von Heterogenität nicht herangezogen werden, die Einzelstudien zeigen jedoch eine gute Verträglichkeit. Für die unerwünschten Ereignisse mit einem Behandlungsunterschied von $\geq 5\%$ auf MedDRA SOC/PT-Ebene zeigt die IPD-Meta-Analyse jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab + INCS in den *PT: Asthma* und sowie der *SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen*.

Da die berichteten unerwünschten Ereignisse mehrheitlich in Morbiditätsendpunkten abgebildet sind, werden die Ergebnisse nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens in der Kategorie Sicherheit herangezogen.

Zusammenfassend zeichnet sich Dupilumab als systemische Add-on-Therapie zu INCS durch ein sehr gutes Sicherheitsprofil im Vergleich zu INCS alleine aus.

Fazit zum Zusatznutzen

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte zeigt die IPD-Meta-Analyse für Dupilumab als Add-on-Therapie mit INCS in allen untersuchten Morbiditätsendpunkten eine statistisch signifikante und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung. Die Überlegenheit von Dupilumab umfasst das gesamte Spektrum der klinischen Manifestationen der CRSwNP. So wurde unter Dupilumab die weitgehende und langfristige Freiheit von schwerwiegenden krankheitsspezifischen Symptomen wie nasaler Kongestion/Obstruktion, Rhinorrhoe und Verlust des Geruchssinns erreicht. Die Betrachtung der einzelnen Items des SNOT-22 verdeutlicht, dass sich diese umfassende Verbesserung der Symptomatik auch in einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt. Darüber hinaus konnte der Bedarf an einer SCS-Therapie sowie die Notwendigkeit einer NNH-OP unter Dupilumab deutlich reduziert werden. Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 24 und 52 zeigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab + INCS. Gleichzeitig zeichnet sich Dupilumab als systemische Add-on-Therapie mit INCS im Vergleich zu INCS alleine, gemessen an den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse, durch ein sehr gutes Sicherheitsprofil aus.

In der Gesamtabwägung ergibt sich aus der unter Dupilumab erzielten weitgehenden und langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM NutzenV. Bei gleichzeitig sehr gutem Sicherheitsprofil, wird somit ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT abgeleitet.

Dupilumab ist somit als erstes zugelassenes Biologikum im Anwendungsgebiet eine überaus wichtige neue Therapieoption für die Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, bei denen durch SCS und/oder NNH-OP keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht werden kann und für die bisher keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung standen.

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 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann	Erheblich (Wahrscheinlichkeit: Beleg)

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, es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) 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 2006¹⁷) 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)

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ 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.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-104: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Publikation	Studienbericht	Studienregistereintrag
SINUS-24	[43]	[51]	[44-47]
SINUS-52 ^a	[43]	[52, 53]	[48-50]

a: Für die Studie SINUS-52 liegen der Studienbericht vom 29.01.2019 sowie ein Addendum zum Studienbericht vom 13.05.2019 vor. Der Studienbericht basiert auf dem präspezifizierten Datenschnitt am 29.08.2018. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten die Behandlung beendet. Von den 448 randomisierten Patienten befanden sich 260 Patienten noch in der Follow-up-Phase. Für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurden alle vorhandenen Daten berücksichtigt. Das Addendum zum Studienbericht enthält die Ergebnisse zu Studienende. Hauptziel des Addendums ist die Berichterstattung unerwünschter Ereignisse, die nach dem ersten Datenschnitt vom 29.08.2018 auftraten. Außerdem enthält das Addendum zusätzliche Biomarker-Analysen, die zum ersten Datenschnitt noch nicht vorlagen.

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. Bundesministerium für Gesundheit (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 04.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Kato A (2015): Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergology international* : official journal of the Japanese Society of Allergology; 64(2):121-30.
3. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC (2016): Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*; 4(4):565-72.
4. sanofi-aventis groupe (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 10/2019; Fachinformation. Stand: 10/2019 [Zugriff: 19.11.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. G-BA (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen-V Beratungsanforderung 2019-B-093 Dupilumab als Add-on-Therapie bei Erwachsenen mit schwerer chronischer Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis.
6. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2017): Rhinosinusitis S2k-Leitlinie.
7. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. (2012): EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*; 50(1):1-12.
8. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.
9. G-BA (2018): Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008. Zuletzt geändert am 16. August 2018. [Zugriff: 21.08.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1777/VerfO_2018-08-16_iK-2019-03-06.pdf.
10. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ (2013): Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *The Laryngoscope*; 123(1):57-63.
11. IQWiG (2017): Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017. [Zugriff: 03.01.2018]. URL: <http://iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
12. EMA (2008): Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. [Zugriff: 23.08.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-products-specific-immunotherapy-treatment-allergic-diseases_en.pdf.
13. RTI Health Solutions (2017): Psychometric Evaluation of the NP Symptoms Diary Administered to Adults With Bilateral Nasal Polyposis and Chronic Symptoms of Sinusitis - Final Report.
14. sanofi-aventis groupe (2019): Briefing Book for the patient-reported outcome instruments included in the phase 3 Dupilumab clinical trials in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis.
15. Cohen J (1992): A power primer. *Psychological bulletin*; 112(1):155-9.

16. Streiner L, Norman GR, Cairney J (2015): Health measurements scales - a practical guide to their development and use. Oxford: Oxford University Press.
17. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP (2009): Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*; 34(5):447-54.
18. Hays RD, Farivar SS, Liu H (2005): Approaches and recommendations for estimating minimally important differences for health-related quality of life measures. *Copd*; 2(1):63-7.
19. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J (2008): Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *Journal of clinical epidemiology*; 61(2):102-9.
20. Baumann I, Blumenstock G, DeMaddalena H, Piccirillo JF, Plinkert PK (2007): Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Rhinosinusitis. *HNO*; 55(1):42-7.
21. G-BA (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab. [Zugriff: 09.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf.
22. Doty RL, Shaman P, Dann M (1984): Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiology & behavior*; 32(3):489-502.
23. Doty RL (2015): Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic. *World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery*; 1(1):28-33.
24. Scadding G, Hellings P, Alobid I, Bachert C, Fokkens W, van Wijk RG, et al. (2011): Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clinical and translational allergy*; 1(1):1-39.
25. Toma S, Hopkins C (2016): Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology*; 54(2):129-33.
26. Lidder AK, Detwiler KY, Price CP, Kern RC, Conley DB, Shintani-Smith S, et al. (2017): Evaluating metrics of responsiveness using patient-reported outcome measures in chronic rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology*; 7(2):128-34.
27. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ (2007): The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*; 45(2):144-7.
28. Shikhar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA (2006): The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health and quality of life outcomes*; 4:71.
29. Othieno F, Schlosser RJ, Rowan NR, Storck KA, Mattos JL, Smith TL, et al. (2018): Taste impairment in chronic rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology*; 8(7):783-9.
30. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P (2006): Endoscopic Sinus Surgery for the Excision of Nasal Polyps: A Systematic Review of Safety and Effectiveness. *American Journal of Rhinology*; 20(5):506-19.
31. Barham HP, Osborn JL, Snidvongs K, Mrad N, Sacks R, Harvey RJ (2015): Remodeling changes of the upper airway with chronic rhinosinusitis. *International forum of allergy & rhinology*; 5(7):565-72.

32. Vaid L, Khanna S, Singh PP (2007): Impact of nasal polyps on quality of life of chronic sinusitis patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*; 59(2):136-41.
33. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. (2017): Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*; 357:j1415.
34. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M (2018): Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 141(1):110-6.e7.
35. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Topham J, Reeves B, et al. (2006): The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*; 31(5):390-8.
36. Al-Mujaini A, Wali U, Al-Khabori M (2009): Functional endoscopic sinus surgery: indications and complications in the ophthalmic field. *Oman Med J*; 24(2):70-80.
37. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL (2017): Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *The Laryngoscope*; 127(3):550-5.
38. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, Joish VN, Mannent L, Tomassen P, et al. (2018): The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology*; 56(4):32-42.
39. Mahdavinia M, Schleimer RP, Keshavarzian A (2017): Sleep disruption in chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Anti Infect Ther*; 15(5):457-65.
40. Rudmik L, Smith TL, Schlosser RJ, Hwang PH, Mace JC, Soler ZM (2014): Productivity costs in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*; 124(9):2007-12.
41. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P (1985): Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Progress in cardiovascular diseases*; 27(5):335-71.
42. The Cochrane Collaboration (2011): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. Chapter 16.5.4: How to include multiple groups from one study.
43. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. (2019): Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* (London, England);
44. Sanofi (2016): EFC14146 2015-003101-42 (EudraCT Number) U1111-1178-5390 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, 24-Week Treatment, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab 300 mg Every Other Week, in Patients With Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy With Intranasal Corticosteroids - *ClinicalTrials.gov* (NCT02912468). Stand des Eintrags: 25.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02912468>
45. Sanofi-Aventis Recherche Et Developpement (2016): EFC14146 - A Randomized, 24-Week Treatment, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab 300 mg Every Other Week, in Patients with Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy with Intranasal Corticosteroids - EU-CTR (2015-003101-42).

- [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003101-42
46. Sanofi-Aventis Recherche Et Developpement (2016): EFC14146 - A Randomized, 24-Week Treatment, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab Every Other Week, in Patients with Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy with Intranasal Corticosteroids - WHO ICTRP (EUCTR2015-003101-42-GB). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003101-42-GB>
47. Sanofi-Aventis Recherche Et Developpement (2015): A Randomized, 24-Week Treatment, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab 300 mg Every Other Week, in Patients with Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy with Intranasal Corticosteroids - PharmNet.Bund (2015-003101-42). [Zugriff: 24.09.2019]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
48. Sanofi (2016): EFC14280 2015-001314-10 (EudraCT Number) U1111-1170-7180 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, 52-week, Placebo Controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab, in Patients With Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy With Intranasal Corticosteroids - ClinicalTrials.gov (NCT02898454). Stand des Eintrags: 26.11.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02898454>
49. Sanofi-Aventis Recherche Et Developpement (2016): EFC14280 - A Randomized, Double-blind, 52-week, Placebo Controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab, in Patients with Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy with Intranasal Corticosteroids - EU-CTR (2015-001314-10). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001314-10
50. Sanofi (2016): 2015-001314-10 EFC14280 U1111-1170-7180 - A Randomized, Double-blind, 52-week, Placebo Controlled Efficacy and Safety Study of Dupilumab, in Patients With Bilateral Nasal Polyposis on a Background Therapy With Intranasal Corticosteroids - WHO ICTRP (NCT02898454). Stand des Eintrags: 10.12.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898454>
51. Sanofi Group (2018): Clinical Study Report; A randomized, 24-week treatment, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of dupilumab 300 mg every other week, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids; STUDY NAME: SINUS-24; STUDY NUMBER: EFC14146; Report Date: 11-Dec-2018.
52. Sanofi Group (2018): Clinical Study Report; A randomized, double-blind, 52-week, placebo controlled efficacy and safety study of dupilumab, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids; STUDY NAME: SINUS-52; STUDY NUMBER: EFC14280; Report Date: 10-Dec-2018.
53. Sanofi Group (2019): Clinical Study Report Addendum; A randomized, double-blind, 52-week, placebo controlled efficacy and safety study of dupilumab, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids; STUDY NAME: SINUS-52; STUDY NUMBER: EFC14280; Report Date: 13-May-2019.
54. MSD SHARP & DOHME GMBH (1998): NASONEX®; Fachinformation. Stand: 12/2017 [Zugriff: 18.09.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

55. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2019): Epidemiologische Untersuchung im Anwendungsgebiet Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRS_wNP).
56. Cohen J (1988): Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, N.J.: L. Erlbaum Associates.
57. Nordin S, Blomqvist EH, Olsson P, Stjärne P, Ehnhage A (2011): Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta oto-laryngologica*; 131(8):826-32.

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 ¹⁸] – 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

¹⁸ 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	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.09.2019	
Zeitsegment	1974 bis 20. September 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [8]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp dupilumab/	1192
2	dupilumab*.mp.	1242
3	(REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668).mp.	33
4	(SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893).mp.	24
5	dupixent*.mp.	53
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	1252
7	random*.tw. OR placebo*.mp. OR double-blind*.tw.	1712026
8	6 AND 7	378

Datenbankname	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.09.2019	
Zeitsegment	1974 bis 19. September 2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [8]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	dupilumab*.mp.	445
2	(REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668).mp.	5
3	(SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893).mp.	2
4	dupixent*.mp.	23
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	446
6	randomi#ed controlled trial.pt. OR randomi#ed.mp. OR placebo.mp.	894252
7	5 AND 6	76

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Libraries (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search)	
Datum der Suche	23.09.2019	
Zeitsegment	Issue 9 of 12, September 2019	
Suchfilter	Es werden keine Suchfilter, z.B. für Studientypen, verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	dupilumab	242
2	(SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893)	41
3	(REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668)	40
4	dupixent	5
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	254
	davon Trials	248

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	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.09.2019
Suchstrategie	dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668 OR dupixent [Other Terms]
Treffer	76

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	23.09.2019
Suchstrategie	dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668 OR dupixent
Treffer	229 [99 trials]

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.09.2019
Suchstrategie	dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668 OR dupixent
Treffer	163

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	23.09.2019
Suchstrategie	dupilumab [active substance] OR dupilumab [Textfelder] OR SAR231893 [active substance] OR SAR231893 [Textfelder] OR REGN668 [active substance] OR REGN668 [Textfelder] OR dupixent [active substance] OR dupixent [Textfelder] ^a
Treffer	22
a: Die Suche nach den Variationen SAR 231893, SAR-231893, REGN 668 und REGN-668 führte nicht zu weiteren Treffern.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Tabelle 4-105 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT

#	Ausgeschlossenes Dokument	Ausschlussgrund
1	Ren L, Zhang N, Zhang L, Bachert C (2019): Biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps - state of the art. The World Allergy Organization journal; 12(8):100050.	A7 (Publikationstyp): Es handelt sich um einen Review-Artikel, der Ergebnisse der Phase-II-Studie ACT12340 berichtet, jedoch keine primären Studiendaten enthält. In der Studie ACT12340 wurde Dupilumab 300 mg einmal wöchentlich verabreicht.
2	Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, Castro M, Corren J, Chipps BE, et al. (2019): Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol Pract;	A1 (Patientenpopulation): Es handelt sich um eine Publikation der QUEST-Studie. Diese Studie umfasste Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma mit oder ohne selbstberichtete CRS. 20,1 % der eingeschlossenen Patienten wiesen komorbide CRS mit oder ohne Nasenpolypen auf. Anhand der Baselinecharakteristika lässt sich jedoch nicht feststellen, ob ein Teil der Patienten dem hier relevanten Anwendungsgebiet von Dupilumab (Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann) entsprechen.
3	Han JK, Bachert C, Desrosiers M, Laidlaw TM, Hopkins C, Fokkens WJ, et al. (2019): Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Results from the Randomized Phase 3 Sinus-24 Study. Journal of Allergy and Clinical Immunology; 143(2):AB422.	A7 (Publikationstyp): Es handelt sich um ein Konferenzabstract zur Studie SINUS-24 ohne zusätzliche Informationen.
4	Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, et al. (2018): Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. The	A1 (Patientenpopulation): Es handelt sich um eine post-hoc Analyse der DRI12544-Studie (NCT01854047) zur Wirksamkeit von Dupilumab bei Patienten mit ganzjähriger allergischer

#	Ausgeschlossenes Dokument	Ausschlussgrund
	Journal of allergy and clinical immunology; 142(1):171-7.e1.	Rhinitis und komorbidem Asthma. Die Studienpopulation entspricht damit nicht dem relevanten Anwendungsgebiet von Dupilumab.
5	Schneider JS (2016): Subcutaneous Dupilumab and Mometasone Furoate Nasal Spray for Chronic Rhinosinusitis With Polyps. JAMA otolaryngology-- head & neck surgery; 142(7):698-9.	A2 (Intervention): Es handelt sich um eine Publikation der Phase-II-Studie ACT12340, in der Dupilumab 300 mg einmal wöchentlich verabreicht wurde.
6	Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, Cardell LO, Tian N, Wang Y, et al. (2019): Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Allergy; 74(4):743-52.	A2 (Intervention): Es handelt sich um eine Publikation der Phase-II-Studie ACT12340, in der Dupilumab 300 mg einmal wöchentlich verabreicht wurde.
7	Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Naclerio RM, Chao J, Amin N, et al. (2019): Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. J Allergy Clin Immunol Pract; 7(7):2447-9.e2.	A2 (Intervention): Es handelt sich um eine Publikation der Phase-II-Studie ACT12340, in der Dupilumab 300 mg einmal wöchentlich verabreicht wurde.
8	Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. (2016): Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. Jama; 315(5):469-79.	A2 (Intervention): Es handelt sich um eine Publikation der Phase-II-Studie ACT12340, in der Dupilumab 300 mg einmal wöchentlich verabreicht wurde.
9	Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, Zhang D, Amin N, Khan A, et al. (2019): Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. J Allergy Clin Immunol Pract; 7(7):2462-5. e1.	A2 (Intervention): Es handelt sich um eine Publikation der Phase-II-Studie ACT12340, in der Dupilumab 300 mg einmal wöchentlich verabreicht wurde.
10	Hussar DA, Lee YF (2017): Crisaborole, Dupilumab, and Sarilumab. Journal of the American Pharmacists Association; JAPhA; 57(5):640-3.	A7 (Publikationstyp): Es handelt sich um einen Review-Artikel ohne primären Studiendaten.
11	Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Hamilos DL, Gevaert P, Naclerio RM, et al. (2019): Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Allergy;	A2 (Intervention): Es handelt sich um eine Publikation der Phase-II-Studie ACT12340, in der Dupilumab 300 mg einmal wöchentlich verabreicht wurde.
CRS: Chronische Rhinosinusitis; INCS: Intranasale Kortikosteroide; SCS: Systemische Kortikosteroide		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Tabelle 4-106 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) – Suche nach RCT

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT04033367	Sanofi (2019): LPS15497 2018-004705-26 (EudraCT Number) U1111-1223-4147 (Other Identifier: UTN) - A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Effect of Dupilumab on Sleep in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (AD) - ClinicalTrials.gov (NCT04033367). Stand des Eintrags: 29.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04033367	A1 (Population)
2	NCT03992417	Sanofi (2019): OBS15990 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving Dupixent® for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03992417). Stand des Eintrags: 20.06.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03992417	A1 (Population)
3	NCT03936335	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AD-1760 - Dupilumab and Pregnancy Outcomes: A Retrospective Cohort Study Using Administrative Healthcare Databases (Dupi PODS) - ClinicalTrials.gov (NCT03936335). Stand des Eintrags: 03.05.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03936335	A5 (keine RCT)
4	NCT03886493	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2019): J18116 IRB00182718 (Other Identifier: JHM IRB) - Neoadjuvant Dupilumab in Men With Localized High-Risk Prostate Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT03886493). Stand des Eintrags: 13.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03886493	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		<u>93</u>	
5	NCT03912259	Sanofi (2018): EFC15116 U1111-1190-7728 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Chinese Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03912259). Stand des Eintrags: 13.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03912259	A1 (Population)
6	NCT03620747	Sanofi (2018): LPS15023 2017-002134-23 (EudraCT Number) U1111-1196-5369 (Other Identifier: UTN) - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Asthma Who Completed the TRAVERSE-LTS12551 Clinical Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03620747). Stand des Eintrags: 08.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03620747	A1 (Population)
7	NCT03675022	Brigham and Women's Hospital (2018): 2018P001031 - Effect of Dupilumab on Sleep Apnea Severity in Patients With Chronic Rhinosinusitis - ClinicalTrials.gov (NCT03675022). Stand des Eintrags: 11.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03675022	A1 (Population)
8	NCT03667014	University of California, San Francisco (2018): Dupilumab Quality of Life - The Impact of Dupilumab on Quality of Life in Moderate to Severe Atopic Dermatitis Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03667014). Stand des Eintrags: 15.02.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03667014	A1 (Population)
9	NCT03633617	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R668-EE-1774 2018-000844-25 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Eosinophilic Esophagitis (EoE) - ClinicalTrials.gov (NCT03633617). Stand des Eintrags: 18.06.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03633617	A1 (Population)
10	NCT03558997	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R668-ALG-16115 - A Study To Evaluate The Efficacy Of Dupilumab As An Adjunct For Subcutaneous Grass Immunotherapy To Reduce Provoked Allergic Rhinitis Symptoms	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Using The Nasal Allergen Challenge Model - ClinicalTrials.gov (NCT03558997). Stand des Eintrags: 28.06.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03558997	
11	NCT03736967	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R3500-AD-1798 2018-001543-30 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2a Study to Assess the Efficacy and Safety of REGN3500 Monotherapy and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03736967). Stand des Eintrags: 14.06.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03736967	A1 (Population)
12	NCT03930732	Sanofi (2019): EFC15804 2018-001953-28 (EudraCT Number) U1111-1211-8804 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation - ClinicalTrials.gov (NCT03930732). Stand des Eintrags: 29.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03930732	A1 (Population)
13	NCT03560466	Sanofi (2018): LTS14424 2017-003317-25 (EudraCT Number) U1111-1200-1757 (Other Identifier: UTN) - One Year Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Pediatric Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT03560466). Stand des Eintrags: 28.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03560466	A1 (Population)
14	NCT03793608	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-ALG-1702 2018-003133-15 (EudraCT Number) - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy in Pediatric Patients With Peanut Allergy - ClinicalTrials.gov (NCT03793608). Stand des Eintrags: 29.04.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03793608	A1 (Population)
15	NCT03387852	Sanofi (2017): ACT15102 2017-003289-29 (EudraCT Number) U1111-1194-2185 (Other Identifier: UTN) -	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 12-week Proof-of-Concept (PoC) Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR440340 and the Coadministration of SAR440340 and Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Asthma Who Are Not Well Controlled on Inhaled Corticosteroid (ICS) Plus Long-acting β 2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03387852). Stand des Eintrags: 13.09.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03387852	
16	NCT03411837	Northwestern University (2017): STU00088226 - Dupilumab Registry Study - ClinicalTrials.gov (NCT03411837). Stand des Eintrags: 06.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03411837	A5 (keine RCT)
17	NCT03428646	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1762 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving DUPIXENT® for Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03428646). Stand des Eintrags: 14.08.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03428646	A5 (keine RCT)
18	NCT03293030	University of California, San Francisco (2017): Dupilumab Immunogenetics - Immunogenetic Profiling of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03293030). Stand des Eintrags: 15.02.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03293030	A1 (Population)
19	NCT03782532	Sanofi (2018): EFC13995 U1111-1175-0772 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel-group Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03782532). Stand des Eintrags: 28.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03782532	A1 (Population)
20	NCT03346434	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1539 2016-000955-28 (EudraCT Number) - A Phase 2/3 Study Investigating the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dupilumab in Patients Aged \geq 6 Months to <6 Years With Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03346434). Stand des Eintrags: 14.06.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL:	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03346434	
21	NCT03682770	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R668-ALG-16114 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study in Pediatric Subjects With Peanut Allergy to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab as Adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy) - ClinicalTrials.gov (NCT03682770). Stand des Eintrags: 10.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03682770	A1 (Population)
22	NCT03694158	Boston Children's Hospital (2018): P00029072 - Effect of IL-4R α R576 Polymorphism on Response to Dupilumab in Adolescents and Adults With Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03694158). Stand des Eintrags: 23.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03694158	A1 (Population)
23	NCT03345914	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1652 2016-004997-16 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids in Patients, ≥ 6 Years to < 12 Years of Age, With Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03345914). Stand des Eintrags: 27.06.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03345914	A1 (Population)
24	NCT03054428	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1526 2015-004458-16 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy in Patients ≥ 12 to < 18 Years of Age, With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03054428). Stand des Eintrags: 23.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03054428	A1 (Population)
25	NCT02948959	Sanofi (2016): EFC14153 2016-001607-23 (EudraCT Number) U1111-1179-4851 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Children 6 to < 12 Years of Age With Uncontrolled Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02948959). Stand des Eintrags: 02.09.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL:	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02948959	
26	NCT03595488	Rochester General Hospital (2018): 1828-A-18 - Dupilumab as add-on Therapy for Aspirin-exacerbated Respiratory Disease (AERD) - ClinicalTrials.gov (NCT03595488). Stand des Eintrags: 01.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03595488	A1 (Population)
27	NCT03389893	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2017): DAIT ADRN-09 U19AI117673 (U.S. NIH Grant/Contract) UM2AI117870 (U.S. NIH Grant/Contract) NIAID DAIT CRMS ID#: 38439 (Other Identifier: DAIT NIAID) - Effect of Dupilumab (Anti-IL4R α) on the Host-Microbe Interface in Atopic Dermatitis, Dupilumab Study - ClinicalTrials.gov (NCT03389893). Stand des Eintrags: 12.06.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03389893	A1 (Population)
28	NCT03861455	University Hospital, Toulouse (2018): RC31/18/0269 2018-002830-19 (EudraCT Number) - DUPECZEMAIN: Double Blind Placebo-controlled Randomized Multicenter Study Assessing the Efficacy and Safety of Dupilumab in Moderate to Severe Chronic Hands Eczema Refractory to Highly Potent Topical Corticosteroids - ClinicalTrials.gov (NCT03861455). Stand des Eintrags: 04.03.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03861455	A1 (Population)
29	NCT04022447	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2019): HAO 18053 - Dupilumab Effectiveness in Severe Asthma: A Cohort Study From a Nationwide Early Access - ClinicalTrials.gov (NCT04022447). Stand des Eintrags: 06.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04022447	A1 (Population)
30	NCT02755649	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R668-AD-1424 - A Phase 3 Study Investigating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab Administered to Adult Patients With Severe Atopic Dermatitis Who Are Not Adequately Controlled With or Are Intolerant to Oral Cyclosporine A, or When This Treatment is Not Medically Advisable - ClinicalTrials.gov (NCT02755649). Stand des Eintrags: 11.05.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02755649	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		<u>49</u>	
31	NCT03884842	McMaster University (2019): 11963 - A Two-arm, Placebo-controlled Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Dupilumab on Airway Hyper-responsiveness and Ventilation Heterogeneity in Patients With Asthma With a "T2 Immune Signature" - ClinicalTrials.gov (NCT03884842). Stand des Eintrags: 21.03.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03884842	A1 (Population)
32	NCT02647086	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R668-AD-1433 - An Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Examine the Effects of Dupilumab on the Pharmacokinetics of Selected Cytochrome P450 Substrates in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02647086). Stand des Eintrags: 22.08.2016. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02647086	A1 (Population)
33	NCT03935971	Brigham and Women's Hospital (2019): 2018P002882 - The Effects of Dupilumab on Allergic Contact Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03935971). Stand des Eintrags: 12.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03935971	A1 (Population)
34	NCT03678545	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2018): IRB 2018-4246 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Dupilumab (Anti-IL4a) in Subjects With Eosinophilic Gastritis - ClinicalTrials.gov (NCT03678545). Stand des Eintrags: 11.09.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03678545	A1 (Population)
35	NCT03983460	Association pour la Recherche Clinique et Immunologique (2019): 18082A0002 - Dupilumab Impact on Skin Resident Memory T Cells - ClinicalTrials.gov (NCT03983460). Stand des Eintrags: 12.06.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03983460	A1 (Population)
36	NCT03112577	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R3500-AS-1633 2016-003165-26 (EudraCT Number) SAR440340 (Other Identifier: Sanofi) - A Randomized, Placebo-controlled, Parallel Panel Study to Assess the Effects of REGN3500, Dupilumab, and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab on Markers of	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Inflammation After Bronchial Allergen Challenge in Patients With Allergic Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT03112577). Stand des Eintrags: 19.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03112577	
37	NCT02612454	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1434 - An Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Efficacy of Dupilumab in Patients ≥ 6 Months to < 18 Years of Age With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02612454). Stand des Eintrags: 31.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02612454	A1 (Population)
38	NCT02528214	Sanofi (2015): EFC13691 2015-001573-40 (EudraCT Number) U1111-1170-7152 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Steroid Dependent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02528214). Stand des Eintrags: 23.10.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02528214	A1 (Population)
39	NCT03749135	Charite University, Berlin, Germany (2018): D-001-01 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Proof-of-concept Phase 2, 16-week Treatment Study With a 16 Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab (Anti-IL4Ra) in Adult Patients With Chronic Spontaneous Urticaria Despite H1-antihistamine Treatment. - ClinicalTrials.gov (NCT03749135). Stand des Eintrags: 07.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03749135	A1 (Population)
40	NCT02407756	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1412 - A Phase 2a Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥ 6 to < 18 Years With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02407756). Stand des Eintrags: 22.08.2016. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02407756	A1 (Population)
41	NCT02414854	Sanofi (2015): EFC13579 2014-004940-36 EudraCT Number) U1111-1163-1293 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02414854). Stand des Eintrags: 23.10.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02414854	
42	NCT02395133	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1415 2014-003384-38 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Investigating the Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens Administered as Monotherapy for Maintaining Treatment Response in Patients With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02395133). Stand des Eintrags: 04.12.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02395133	A1 (Population)
43	NCT02379052	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-EE-1324 - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis - ClinicalTrials.gov (NCT02379052). Stand des Eintrags: 19.02.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02379052	A1 (Population)
44	NCT03749148	Charite University, Berlin, Germany (2018): D-001-02 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, 16-week Treatment Study With a 16 Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab (Anti-IL4Ra) in Adult Patients With Cholinergic Urticaria Despite H1-antihistamine Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT03749148). Stand des Eintrags: 07.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03749148	A1 (Population)
45	NCT02277769	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1416 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02277769). Stand des Eintrags: 16.10.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02277769	A1 (Population)
46	NCT02260986	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1224 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Demonstrate the Efficacy and Long-Term Safety of Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		(NCT02260986). Stand des Eintrags: 17.10.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02260986	
47	NCT02277743	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1334 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT02277743). Stand des Eintrags: 21.11.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02277743	A1 (Population)
48	NCT02210780	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1314 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study Investigating Vaccine Responses in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT02210780). Stand des Eintrags: 08.02.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02210780	A1 (Population)
49	NCT03359356	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2017): GCO 17-1084 - Defining Reversal of Alopecia Areata (AA) Phenotype With Dupilumab in Patients With and Without Associated Atopic Dermatitis (AD) - ClinicalTrials.gov (NCT03359356). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03359356	A1 (Population)
50	NCT03738397	AbbVie (2018): M16-046 2018-002264-57 (EudraCT Number) - A Phase 3b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03738397). Stand des Eintrags: 10.09.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03738397	A1 (Population)
51	NCT02134028	Sanofi (2014): LTS12551 2013-003856-19 (EudraCT Number) U1111-1117-6745 (Other Identifier: UTN) - Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT02134028). Stand des Eintrags: 28.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02134028	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		<u>28</u>	
52	NCT02573233	Sanofi (2015): PDY14192 2015-001572-22 (EudraCT Number) U1111-1170-7168 (Other Identifier: UTN) - An Exploratory, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Effects of Dupilumab on Airway Inflammation of Adults With Persistent Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT02573233). Stand des Eintrags: 28.01.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02573233	A1 (Population)
53	NCT03020810	Sally E. Wenzel MD (2017): NONE - Dupilumab Compassionate Use Study - ClinicalTrials.gov (NCT03020810). Stand des Eintrags: 07.03.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03020810	A5 (keine RCT)
54	NCT01979016	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1307 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Investigating the Efficacy, Safety, Serum Concentration and Biomarker Profile of Dupilumab Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01979016). Stand des Eintrags: 22.04.2015. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01979016	A1 (Population)
55	NCT01949311	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1225 2013-001449-15 (EudraCT Number) - An Open-label Study of Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis Who Participated in Previous Dupilumab Clinical Trials - ClinicalTrials.gov (NCT01949311). Stand des Eintrags: 04.06.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01949311	A1 (Population)
56	NCT01859988	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1021 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study Investigating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetic and Biomarker Profiles of Dupilumab (REGN668) Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01859988). Stand des Eintrags: 28.08.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01859988	A1 (Population)
57	NCT01854047	Sanofi (2013): DRI12544 2013-000856-16 (EudraCT Number) U1111-1138-3962 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Patients With Moderate to Severe Uncontrolled Asthma - ClinicalTrials.gov (NCT01854047). Stand des Eintrags: 26.06.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01854047	
58	NCT01639040	Regeneron Pharmaceuticals (2012): R668-AD-1121 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety of REGN668 Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids to Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01639040). Stand des Eintrags: 13.10.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01639040	A1 (Population)
59	NCT01548404	Regeneron Pharmaceuticals (2012): R668-AD-1117 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Repeat-Dose Study of the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Subcutaneously-Administered REGN668 in Adult Patients With Extrinsic Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01548404). Stand des Eintrags: 10.08.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01548404	A1 (Population)
60	NCT01537653	Sanofi (2012): TDU12265 U1111-1127-2719 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Ascending Single Subcutaneous Doses of SAR231893/REGN668 in Healthy Japanese Adult Male Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01537653). Stand des Eintrags: 06.12.2013. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01537653	A1 (Population)
61	NCT01537640	Sanofi (2012): PKM12350 U1111-1119-3152 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Two Different SAR231893 Drug Products After Administration of a Single Subcutaneous Dose to Healthy Subjects - ClinicalTrials.gov (NCT01537640). Stand des Eintrags: 06.12.2013. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01537640	A1 (Population)
62	NCT04066998	Centre Hospitalier Universitaire de Besancon (2019): P/2019/424 - Cytokine Profile of Conjunctivitis, Performed Through Tears Analysis Among Patients	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Treated With Dupilumab - ClinicalTrials.gov (NCT04066998). Stand des Eintrags: 27.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04066998	
63	NCT01484600	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-HV-1108 - Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of REGN668 Administered Subcutaneously to Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT01484600). Stand des Eintrags: 14.03.2012. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01484600	A1 (Population)
64	NCT03050151	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1607 - An Open-label, Randomized, Actual Use Study of Dupilumab Auto-injector Device in Patients With Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03050151). Stand des Eintrags: 01.08.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03050151	A1 (Population)
65	NCT01385657	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-AD-1026 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01385657). Stand des Eintrags: 28.10.2013. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01385657	A1 (Population)
66	NCT01312961	Sanofi (2011): ACT11457 U1111-1117-7826 (Other Identifier: UTN) - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR231893/REGN668 Administered Subcutaneously Once Weekly for 12 Weeks in Patients With Persistent Moderate to Severe Eosinophilic Asthma Who Are Partially Controlled/Uncontrolled by Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting beta2 Agonist Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT01312961). Stand des Eintrags: 08.06.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01312961	A1 (Population)
67	NCT01259323	Regeneron Pharmaceuticals (2010): R668-AD-0914 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		REGN668 in Patients With Moderate-to-Severe Extrinsic Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT01259323). Stand des Eintrags: 04.10.2012. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01259323	
68	NCT03549416	UMC Utrecht (2018): 18/239 - BioDay Registry: Data Collection Regarding Dupixent in Patients With Atopic Dermatitis in Daily Practice - ClinicalTrials.gov (NCT03549416). Stand des Eintrags: 13.06.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03549416	A1 (Population)
69	NCT01015027	Regeneron Pharmaceuticals (2009): R668-AS-0907 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Phase 1 Study of the Safety and Tolerability of Intravenously Administered REGN668 in Healthy Volunteers - ClinicalTrials.gov (NCT01015027). Stand des Eintrags: 17.06.2013. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01015027	A1 (Population)
70	NCT03720470	Pfizer (2018): B7451029 COMPARE (Other Identifier: Alias Study Number) 2018-002573-21 (EudraCT Number) - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-04965842 AND DUPILUMAB IN COMPARISON WITH PLACEBO IN ADULT SUBJECTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY, WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - ClinicalTrials.gov (NCT03720470). Stand des Eintrags: 19.09.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03720470	A1 (Population)
71	NCT03679676	Stanford University (2018): Pending - Phase 2 Randomized Controlled Trial Using Biologics to Improve Multi OIT Outcomes - ClinicalTrials.gov (NCT03679676). Stand des Eintrags: 31.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03679676	A1 (Population)
72	NCT03358693	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2017): A100/12 - Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders - ClinicalTrials.gov (NCT03358693). Stand des	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Eintrags: 25.09.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03358693	
73	NCT03057860	Technische Universität Dresden (2017): EK-118032016 - TREATgermany: German National Clinical Registry: Treatment and Medical Care of Patients With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - ClinicalTrials.gov (NCT03057860). Stand des Eintrags: 08.02.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03057860	A1 (Population)
74	NCT01920893	Sanofi (2013): ACT12340 2013-001803-35 (EudraCT Number) U1111-1130-6475 (Other Identifier: UTN) - A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Placebo Controlled, 2 Arm Study To Evaluate Dupilumab In Patients With Bilateral Nasal Polyposis And Chronic Symptoms Of Sinusitis - ClinicalTrials.gov (NCT01920893). Stand des Eintrags: 26.06.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01920893	A2 (Intervention)
EU-CTR			
75	2017-003317-25	Sanofi-aventis recherche & développement (2018): LTS14424 - One year study to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in pediatric patients with asthma who participated in a previous dupilumab asthma clinical study - EU-CTR (2017-003317-25). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003317-25	A1 (Population)
76	2018-001543-30	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2019): R3500-AD-1798 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE 2A STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF REGN3500 MONOTHERAPY AND COMBINATION OF REGN3500 PLUS DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2018-001543-30). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001543-30	A1 (Population)
77	2014-004940-36	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2015): EFC13579 - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma (Liberty Asthma Quest) - EU-CTR (2014-004940-36). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2014-004940-36	
78	2017-002134-23	sanofi-aventis groupe (2018): LPS15023 - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Asthma who Completed the TRAVERSE-LTS12551 Clinical Trial - EU-CTR (2017-002134-23). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002134-23	A1 (Population)
79	2013-003856-19	Sanofi-aventis recherche et développement (2016): LTS12551 - Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - EU-CTR (2013-003856-19). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003856-19	A1 (Population)
80	2018-000844-25	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2018): R668-EE-1774 - A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Eosinophilic Esophagitis (EoE) - EU-CTR (2018-000844-25). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000844-25	A1 (Population)
81	2018-002830-19	Toulouse University Hospital (2018): RC31-18-0269 - A randomized, double blind placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate to severe hand eczema refractory to highly potent topical corticosteroids - EU-CTR (2018-002830-19). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002830-19	A1 (Population)
82	2013-000856-16	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): DRI12544 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma - EU-CTR (2013-000856-16). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000856-16	A1 (Population)
83	2017-003289-29	Sanofi-aventis recherche & développement (2018): ACT15102 - SAR440340/REGN3500 and the Coadministration of SAR440340 and Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Asthma who are not well Controlled on Inhaled Corticosteroid (ICS) plus Long-acting β 2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy -	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		EU-CTR (2017-003289-29). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003289-29	
84	2016-001607-23	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2017): EFC14153 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Children 6 to <12 Years of Age with Uncontrolled Persistent Asthma - EU-CTR (2016-001607-23). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001607-23	A1 (Population)
85	2017-001262-25	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-02 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, multicenter, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the exploratory efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with cholinergic urticaria despite H1-antihistamine treatment. - EU-CTR (2017-001262-25). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001262-25	A1 (Population)
86	2015-001572-22	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): PDY14192 - An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma - EU-CTR (2015-001572-22). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001572-22	A1 (Population)
87	2018-001953-28	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2019): EFC15804 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with Type 2 inflammation - EU-CTR (2018-001953-28). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001953-28	A1 (Population)
88	2017-004458-41	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-01 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with chronic spontaneous urticaria despite H1-antihistamine treatment. - EU-CTR (2017-004458-41). [Zugriff:	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004458-41	
89	2015-001573-40	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): EFC13691 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Steroid Dependent Asthma - EU-CTR (2015-001573-40). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001573-40	A1 (Population)
90	2018-003642-17	Medical University Graz (2018): OFM_DUPI_01 - AN EXPLORATORY STUDY TO INVESTIGATE THE BIOAVAILABILITY AND PHARMACODYNAMICS OF DUPILUMAB IN DERMAL INTERSTITIAL FLUID OF ATOPIC DERMATITIS PATIENTS - EU-CTR (2018-003642-17). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003642-17	A1 (Population)
91	2012-003651-11	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): R668-AD-1021 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, doseranging study investigating the efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker profiles of Dupilumab (REGN668) administered to adult patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis - EU-CTR (2012-003651-11). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003651-11	A1 (Population)
92	2015-001396-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1434 - An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients ≥6 months to <18 years of age with atopic dermatitis - EU-CTR (2015-001396-40). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001396-40	A1 (Population)
93	2018-002264-57	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2019): M16-046 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Atopic Dermatitis - EU-CTR (2018-002264-57). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002264-57	A1 (Population)
94	2018-002573-21	Pfizer Inc. (2018): B7451029 - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-04965842 AND DUPILUMAB IN COMPARISON WITH PLACEBO IN ADULT SUBJECTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY, WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2018-002573-21). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002573-21	
95	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): R668-AD-1652 - A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with topical corticosteroids in patients ≥ 6 years to < 12 years of age, with severe atopic dermatitis - EU-CTR (2016-004997-16). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004997-16	A1 (Population)
96	2014-003263-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1412 - A Phase 2A Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥ 6 to < 18 Years With Atopic Dermatitis - EU-CTR (2014-003263-37). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003263-37	A1 (Population)
97	2016-000955-28	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): R668-AD-1539 - A phase 2/3 study investigating the pharmacokinetics, safety, and efficacy of Dupilumab in patients aged ≥ 6 months to < 6 years with severe atopic dermatitis - EU-CTR (2016-000955-28). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000955-28	A1 (Population)
98	2004-004434-14	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2005): FFR103184 - adolescent subjects with seasonal allergic rhinitis in Europe - EU-CTR (2004-004434-14). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004434-14	A1 (Population)
99	2014-004919-36	Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (2015): P05529 - PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF MOMETASONE FUROATE NASAL SPRAY (MFNS) 200 MCG QD IN THE RELIEF OF NASAL CONGESTION ASSOCIATED WITH SEASONAL ALLERGIC	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		RHINITIS (SAR) - EU-CTR (2014-004919-36). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004919-36	
100	2013-001449-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): R668-AD-1225 - AN OPEN-LABEL STUDY OF DUPILUMAB IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS WHO PARTICIPATED IN PREVIOUS DUPILUMAB CLINICAL TRIALS - EU-CTR (2013-001449-15). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001449-15	A1 (Population)
101	2014-003384-38	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1415 - A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE DUPILUMAB DOSE REGIMENS ADMINISTERED AS MONOTHERAPY FOR MAINTAINING TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS. - EU-CTR (2014-003384-38). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003384-38	A1 (Population)
102	2013-003254-24	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1224 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO DEMONSTRATE THE EFFICACY AND LONG-TERM SAFETY OF DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2013-003254-24). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003254-24	A1 (Population)
103	2014-004918-28	Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (2015): P05528 - SPRAY (MFNS) 200 MCG QD IN THE RELIEF OF NASAL CONGESTION ASSOCIATED WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS (SAR) (Protocol No. P05528) - EU-CTR (2014-004918-28). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004918-28	A1 (Population)
104	2014-004920-23	Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (2015): P05583 - PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF MOMETASONE FUROATE NASAL SPRAY (MFNS) 200 MCG QD IN THE RELIEF OF NASAL CONGESTION ASSOCIATED WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS (SAR) (Protocol No. P05583) - EU-CTR	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		(2014-004920-23). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004920-23	
105	2011-003836-29	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2011): R668-AD-1117 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, repeat-dose study of the efficacy, safety, tolerability, and pharmacodynamics of subcutaneously-administered REGN668 in adult patients with extrinsic moderate-to-severe atopic dermatitis - EU-CTR (2011-003836-29). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003836-29	A1 (Population)
106	2015-004458-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2018): R668-AD-1526 - Age, With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis - EU-CTR (2015-004458-16). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004458-16	A1 (Population)
107	2004-000684-10	Meiji Seika Kaisha, Ltd. (2004): ME3301-12 - A randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study to investigate the efficacy and safety of three doses of ME3301 in patients with seasonal allergic rhinitis during allergen challenge in the Vienna Challenge Chamber - EU-CTR (2004-000684-10). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000684-10	A1 (Population)
108	2005-004309-27	Schering Plough Research Institute (2005): P04579 - Cross-Over Study of the Decongestant Effect of Phenylephrine Compared With Placebo and Pseudoephedrine as Active Control in SAR Subjects Exposed to Pollen in the Vienna Challenge Chamber - EU-CTR (2005-004309-27). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004309-27	A1 (Population)
109	2004-004749-17	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2008): FFR101747 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-week crossover, knemometric assessment of the effect of once daily GW685698X Aqueous Nasal Spray 100 mcg on short term growth in children ages 6 - 11 years with seasonal and/or perennial allergic rhinitis - EU-CTR (2004-004749-17). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004749-17	A1 (Population)
110	2015-002653-35	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1424 - A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of Dupilumab administered to	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable - EU-CTR (2015-002653-35). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002653-35	
111	2014-001198-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1334 - A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY ADMINISTERED TO ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2014-001198-15). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001198-15	A1 (Population)
112	2011-001310-34	Med. Univ. Wien, Univ. Klinik für Innere Med. III (2011): OXY-COUP-PROT1.4 - Female Sexual Dysfunction in the Peri and Postmenopause: Effect of intranasal Oxytocin administration on sexual function and activity - EU-CTR (2011-001310-34). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001310-34	A1 (Population)
113	2006-000215-22	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2006): HH3104994 - A randomised, double blind, placebo controlled, two-way crossover, three phase, study, to investigate the trial models, Vienna Challenge Chamber, in and out of season, and Park Study in season and the clinical efficacy of repeat doses of fluticasone propionate in subjects with seasonal allergic rhinitis (SAR). - EU-CTR (2006-000215-22). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000215-22	A1 (Population)
114	2018-004073-27	ARCI (trade name LYON RECHERCHE CLINIQUE: LyREC) (2019): 18082A0002 - Dupilumab impact on skin resident memory T cells - EU-CTR (2018-004073-27). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004073-27	A1 (Population)
115	2014-002619-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1416 - A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY ADMINISTERED TO ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - EU-CTR (2014-002619-40). [Zugriff: 23.09.2019].	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002619-40	
116	2012-000946-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): R668-AD-1121 - A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to assess the safety of REGN668 administered concomitantly with topical corticosteroids to patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis - EU-CTR (2012-000946-37). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000946-37	A1 (Population)
117	2005-005003-41	Strakan Pharmaceuticals Ltd (2006): 392MD/15/C - A randomised, active control, double-blind, double-dummy, parallel-group, multi-national study to assess the efficacy, tolerability and safety of the granisetron transdermal delivery system (GTDS) in chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) associated with the administration of moderately or highly emetogenic multi-day chemotherapy. - EU-CTR (2005-005003-41). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005003-41	A2 (Intervention)
118	2014-004916-12	Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (2015): P05106 - Placebo-Controlled Study of Mometasone Furoate Nasal Spray (MFNS) 200 mcg QD in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (Protocol No. P05106). - EU-CTR (2014-004916-12). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004916-12	A1 (Population)
119	2014-004875-21	Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (2015): P05067 - Placebo-Controlled Study of Mometasone Furoate Nasal Spray (MFNS) 200 mcg QD in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis (Protocol No. P05067) - EU-CTR (2014-004875-21). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004875-21	A1 (Population)
120	2005-004664-23	SIGMA-TAU (2006): ST 200 DS 05-01 - The role of Acetyl-L-Carnitine in Reflex Sympathetic Dystrophy RDS and in Complex Regional Pain Syndrome CRPS. Pilot clinical trial. - EU-CTR (2005-004664-23). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004664-23	A1 (Population)
121	2016-001164-11	Grünenthal GmbH (2017): KF7013-03 - Open-label safety trial of intravenous neridronic acid in subjects with complex regional pain syndrome (CRPS) - EU-	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		CTR (2016-001164-11). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001164-11	
122	2009-012013-22	FAES FARMA S.A. (2009): BILA-3009/PED - A Multicentre, International, Adaptive, Open-label, Repeated Administration Pharmacokinetic Study of Bilastine in Children from 2 to <12 Years of age with Allergic Rhinoconjunctivitis or Chronic Urticaria - EU-CTR (2009-012013-22). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012013-22	A1 (Population)
123	2011-000045-20	RECORDATI S.p.A (2011): KMD 3213 IT-CL 0376 - Effectiveness and safety of silodosin in the treatment of LUTS in patients with benign prostatic hyperplasia: a European phase IV clinical study (the Silodosin in Real-life Evaluation study) - EU-CTR (2011-000045-20). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000045-20	A1 (Population)
124	2007-004007-34	HOVON Foundation (2008): HOVON87MM/NMSG18 - Randomized phase III trial in elderly patients with previously untreated symptomatic Multiple Myeloma comparing MP-Thalidomide (MP-Thal) followed by thalidomide maintenance versus MP-Lenalidomide (MP-Len) followed by maintenance with lenalidomide - EU-CTR (2007-004007-34). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004007-34	A1 (Population)
125	2012-001222-95	Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2012): R727-CL-1112 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REGN727/SAR236553 in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid-Modifying Therapy - EU-CTR (2012-001222-95). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001222-95	A1 (Population)
126	2016-003833-91	Grünenthal GmbH (2018): KF7013-02 - Randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating the efficacy and safety of intravenous neridronic acid in subjects with complex regional pain syndrome (CRPS) - EU-CTR (2016-003833-91). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003833-91	A1 (Population)
127	2014-004924-23	Schering-Plough Research Institute, a Division of Schering Corporation (2015): P04500 - Efficacy and	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Safety of Concurrent Administration of Mometasone Furoate Nasal Spray (MFNS) and Oxymetazoline Nasal Spray Administered Once Daily (QD) vs. Oxymetazoline Twice Daily (BID), Mometasone Furoate QD, and Placebo in the Treatment of Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis - EU-CTR (2014-004924-23). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004924-23	
128	2010-019997-33	Leiden University Medical Center (2010): 2010/03 - Responsiveness to botulinum toxinum type A in complex regional pain syndrome related fixed dystonia - EU-CTR (2010-019997-33). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019997-33	A1 (Population)
129	2010-024558-12	Aalto-yliopiston Kylmälaboration Aivotutkimusyksikkö (2011): CRPS-1-2011-2014 - CRPS-potilaiden aivomuutosten korjaantumisen hoidon myötä - EU-CTR (2010-024558-12). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024558-12	A2 (Intervention)
130	2008-006369-10	BioTech Tools S.A. (2009): BTT-gpASIT003 - Preliminary assessment of the clinical tolerability, safety and immunogenicity of three different doses of grass pollen-derived peptides for oral use in antigen-specific immunotherapy of seasonal allergic rhinoconjunctivitis - EU-CTR (2008-006369-10). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006369-10	A1 (Population)
131	2015-004885-27	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2016): FFU109045 - A Comparison of Fluticasone Furoate Nasal Spray versus Oral Fexofenadine in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis - EU-CTR (2015-004885-27). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004885-27	A1 (Population)
132	2015-004873-34	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2016): FFU109047 - Fexofenadine in the Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis - EU-CTR (2015-004873-34). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004873-34	A1 (Population)
133	2004-002872-41	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2005): ELR100710 - A Study to Validate Key Therapeutic Targets and Biomarkers during Allergen Exposure in Subjects with Allergic Rhinitis - EU-CTR	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		(2004-002872-41). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002872-41	
134	2009-009657-19	Ikaria, Inc. (2009): S201 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study of IK-1001 to evaluate safety, population pharmacokinetics and proof-of-concept efficacy for reduction of ischemia-reperfusion mediated cardiac injury in subjects undergoing coronary artery bypass graft (CABG) surgery. - EU-CTR (2009-009657-19). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009657-19	A1 (Population)
135	2014-002625-35	PerioC Ltd (2014): PERIOC_CTP001 - The effect of locally delivered ciclosporin as an adjunct to healing after treatment of periodontal pockets - EU-CTR (2014-002625-35). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002625-35	A1 (Population)
136	2014-005107-24	Novartis Vaccines and Diagnostics (2014): V112_06 - Pivotal, Multicenter, Observer-Blind, Randomized Study of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Subunit Vaccine With and Without Adjuvant in Children Ages 6 to <36 Months - EU-CTR (2014-005107-24). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005107-24	A1 (Population)
137	2008-002849-23	Sanofi-Aventis Recherche & Développement (2008): EFC10841 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of AVE5530 when added to ongoing stable statin therapy at high doses in patients with severe primary hypercholesterolemia - EU-CTR (2008-002849-23). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002849-23	A1 (Population)
138	2017-001559-30	Fresenius Kabi Deutschland GmbH (2017): SMKV-013-CP4 - Efficacy of long-term parenteral nutrition with SmofKabiven® E concomitant to chemo- and/or immunotherapy: A prospective, randomised, controlled, open, multicentre, two-stage, adaptive clinical trial in metastatic non-small cell lung cancer - EU-CTR (2017-001559-30). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001559-30	A1 (Population)
139	2013-004747-23	Bionor Pharma ASA (2014): BPC01-001 - An Open Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety and Effect of Therapeutic HIV-1 Immunization using Vacc-4x +	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		rhuGM-CSF, and HIV-1 Reactivation using Romidepsin, on the Viral Reservoir in Virologically Suppressed HIV-1 Infected Adults on cART - EU-CTR (2013-004747-23). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004747-23	
140	2014-001115-39	Barts Health NHS Trust (2015): GON2014/05 - A phase IV single-blind placebo-controlled cross-over study to investigate the efficacy of greater occipital nerve block with local anaesthetic and steroid in patients with chronic migraine. - EU-CTR (2014-001115-39). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001115-39	A1 (Population)
141	2015-004238-85	IDIBAPS (2015): SPECT-IRBD - Ictal brain SPECT in the premotor stage of Parkinson disease - EU-CTR (2015-004238-85). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004238-85	A1 (Population)
142	2014-005634-59	Aarhus University Hospital (2015): TEA-001 - Toll-like receptor 9 enhancement of antiviral immunity in chronic HIV-1 infection: a phase 1b/2a trial (TEACH) - EU-CTR (2014-005634-59). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005634-59	A1 (Population)
143	2017-002490-19	Universitätsklinikum Erlangen (2017): UKER-FECD-RIPA-01 - Prospective single-centre randomized observer-blind placebo-controlled parallel-group phase IIa clinical trial to investigate the safety and efficacy of ripasudil 0.4% eye drops after descemetorhexis in patients with moderate to advanced Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD) - EU-CTR (2017-002490-19). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002490-19	A1 (Population)
144	2017-004616-19	ASIT biotech S.A. (2018): ABT-gpCPT001 - A dose-ranging clinical study to determine the range of grass pollen allergen (gpCPT+) concentrations to be used in a conjunctival provocation test to grade moderate to severe grass pollen allergic rhinoconjunctivitis patients. - EU-CTR (2017-004616-19). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004616-19	A1 (Population)
145	2005-000411-10	BG-Kliniken Bergmannsheil, Dept. of Pain Management (2006): 4478944789 - Effects of Pregabalin on mechanical hyperalgesia - EPOM - EU-CTR (2005-000411-10). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2005-000411-10	
146	2014-001915-37	Grünenthal GmbH (2015): KF7013-01 - A randomized, double-blind trial investigating the efficacy and safety of intravenous neridronic acid in subjects with complex regional pain syndrome type I (CRPS-I) - EU-CTR (2014-001915-37). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001915-37	A1 (Population)
147	2007-007794-23	Justus-Liebig-University (2009): PAINLESS - Prospektive, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Cross-over Studie zur Wirkung von intravenösen Immunglobulinen bei komplex-regionalem Schmerzsyndrom Typ I (M. Sudeck) - EU-CTR (2007-007794-23). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007794-23	A1 (Population)
148	2009-010557-12	The Pennine Acute Hospitals NHS Trust (2009): Version1.0/Jan2009 - A Single Blind, Randomised, Cross-over Study to Compare the Efficacy of Lidocaine 5% Plasters (Versatis) versus Pregabalin (Lyrica) in the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome, Type 1. - EU-CTR (2009-010557-12). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010557-12	A1 (Population)
149	2004-002971-18	UCB S.A. Pharma Sector (2005): A00391 - A monocenter, double-blind, randomized trial, with two parallel groups comparing the clinical efficacy of levocetirizine 5 mg capsules and desloratadine 5 mg capsules taken once a day over 3 weeks of treatment in adult subjects suffering from seasonal allergic rhinitis (SAR) due to grass pollen - EU-CTR (2004-002971-18). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002971-18	A1 (Population)
150	2009-018112-26	Weleda AG (2010): DR-CR-GEN01S02 - Efficacy and tolerability of Citrus/Cydonia comp.® 1% solution for injection in patients with grass pollen seasonal allergic rhinitis: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial - EU-CTR (2009-018112-26). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018112-26	A1 (Population)
151	2006-003004-19	FAES Farma S.A. (2006): BILA-2306/ACC - A randomised, double-blind, four way cross-over, placebo controlled trial to evaluate the clinical efficacy, onset of action and drug activity at 22-26 hours following the drug intake of Bilastine 20 mg vs placebo	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		and in competition to Cetirizine 10 mg, Fexofenadine 120 mg in reducing symptoms of seasonal allergic rhinitis in grass pollen sensitized volunteers exposed on 2 consecutive days in the Vienna Challenge Chamber - EU-CTR (2006-003004-19). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003004-19	
152	2004-004586-14	FAES FARMA S.A. (2005): BILA 1704/RAE - Double-blind, randomised, placebo-controlled, phase III study comparing the efficacy and safety of bilastine 20 mg once daily and cetirizine 10 mg for the treatment of seasonal allergic rhinitis - EU-CTR (2004-004586-14). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004586-14	A1 (Population)
153	2004-000091-14	GlaxoSmithKline, S.A (2004): FFR102123 - A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicentre, Long-Term Study to Evaluate the Safety of Once-Daily, Intranasal Administration of GW685698X Aqueous Nasal Spray 100mcg for 52 Weeks in Adult and Adolescent Subjects with Perennial Allergic Rhinitis - EU-CTR (2004-000091-14). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000091-14	A1 (Population)
154	2014-004774-42	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2015): MK-0476-519 - A Phase III, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Cross-over Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-0476 in Japanese Pediatric Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis. - EU-CTR (2014-004774-42). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004774-42	A1 (Population)
155	2014-000452-28	Section for Transfusion Medicine, Capitol Region Blood Bank (2014): VIPER-OCTA - Vasculopathic Injury and Plasma as Endothelial Rescue – OCTAplasma trial - EU-CTR (2014-000452-28). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000452-28	A1 (Population)
156	2015-004184-36	Universitätsklinikum Erlangen (2015): UKER-AN-HS-01 - Prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled, single centre phase IIa clinical trial to investigate the safety and tolerability as well as the impact of a substitution of sexual hormones with an estrogen-progestin combination over 10 weeks in addition to in-house psychotherapy on neuro-	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		endocrinological parameters, psychopathology and neuro-psychological performance compared to in-house psychotherapy alone in adult females with anorexia nervosa - EU-CTR (2015-004184-36). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004184-36	
157	2013-000966-12	University College London (2019): 12/0419 - Autologous Stem Cells in Achilles Tendinopathy (ASCAT)- A phase II, single centre, proof of concept study - EU-CTR (2013-000966-12). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000966-12	A1 (Population)
158	2018-001165-16	Department of infectious Diseases, Aarhus University Hospital (2018): TITAN-001 - Combining a TLR9 agonist with broadly neutralizing antibodies for reservoir reduction and immunological control of HIV infection: An investigator-initiated randomized, placebo-controlled, phase IIa trial (TITAN) - EU-CTR (2018-001165-16). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001165-16	A1 (Population)
159	2004-001883-39	Schering Plough Reserach Institute (2004): P02561 - Study to Evaluate the Effect of the Coadministration of SCH 497079 (a Histamine 3 [H3] Receptor Antagonist) Plus Desloratadine on Nasal Congestion in Subjects With Seasonal Allergic Rhinitis Who Have Been Exposed to Pollen in the Vienna Challenge Chamber (VCC) - EU-CTR (2004-001883-39). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001883-39	A1 (Population)
160	2008-002795-96	Novartis Pharma Services AG (2008): CBFH772A2201 - A single center, phase I, partially blinded, placebo-controlled, first-in-man study to evaluate the safety, tolerability and Proof of Mechanism (PoM) of a single administration of BFH772 in healthy volunteers, and Proof of Concept (PoC) study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacodynamics of multiple topical administrations of BFH772 in patients with psoriasis - EU-CTR (2008-002795-96). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002795-96	A1 (Population)
161	2016-002974-11	María Carmen Bravo Laguna (2016): IBU24h-EchoG - Phase III, randomized, multicenter, double-blind clinical trial to evaluate two echo-guided	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		administration regimens of ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus: impact on intestinal prognosis - EU-CTR (2016-002974-11). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002974-11	
162	2015-002234-53	Department of Infectious Diseases, Aarhus University Hospital (2016): eCLEAR-001 - Early administration of anti-latency reversing therapy and broadly neutralizing antibodies to limit the establishment of the HIV-1 reservoir during initiation of antiretroviral treatment - a randomized controlled trial (eCLEAR) - EU-CTR (2015-002234-53). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002234-53	A1 (Population)
163	2006-000305-35	MannKind Corporation (2006): MKC-T1-102 - A Prospective, Multi-Center, Open-Label, Randomized, Controlled Clinical Trial Comparing the Efficacy and Safety in Subjects With Type 2 Diabetes Receiving Subcutaneous Basal Insulin and Prandial Inhalation of Technosphere®/Insulin Versus Subcutaneous Premixed Insulin Therapy Over a 52-Week Treatment Period and a 4-Week Follow-up - EU-CTR (2006-000305-35). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000305-35	A1 (Population)
164	2018-003255-38	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2019): MO40597 - A MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE ARM STUDY OF OBINUTUZUMAB SHORT DURATION INFUSION (SDI) IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED FOLLICULAR LYMPHOMA - EU-CTR (2018-003255-38). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003255-38	A1 (Population)
165	2007-005168-29	SANOPI PASTEUR MSD S.N.C (2008): HXV01C - An Open-label, randomised, controlled, multi-centre study of the immunogenicity and safety of a booster dose of two different Hepatitis B vaccines to explore the anamnestic immune response in healthy 4 to 7 year-old children previously vaccinated at about 3, 5 and 11 to 13 months of age with either HEXAVAC or INFANRIX-HEXA - EU-CTR (2007-005168-29). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005168-29	A1 (Population)
166	2013-002111-10	Dr. Juan Macías Sánchez (2013): STERAL/50410 - Cambios esteatosis hepática debido a cambiar efavirens	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		por RALTEGRAVIR conjunta de dos análogos de nucleósidos en pacientes coinfectados por VIH / VHC: Estudio Seral - EU-CTR (2013-002111-10). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002111-10	
167	2014-000109-11	Fujifilm Kyowa Kirin Biologics Co., Ltd. (2014): FKB327-002 - A Randomised, Blinded, Active-Controlled Study to Compare FKB327 Efficacy and Safety with the Comparator Humira® in Rheumatoid Arthritis Patients Inadequately Controlled on Methotrexate. - EU-CTR (2014-000109-11). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000109-11	A1 (Population)
168	2017-000321-12	ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRADA DE ALBACETE (2017): 001/2016 - Effectiveness in preventing RADial Spasm of different vasoDilators and topic Local Anaesthesia during transradial cardiac catheterization: The E-RADIAL trial. - EU-CTR (2017-000321-12). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000321-12	A1 (Population)
169	2018-002563-25	IDIAP Jordi Gol (2018): IJG-AB4T-2018 - Effectiveness of antitussive, anticholinergic and honey therapy versus usual practice in adults with uncomplicated acute bronchitis [AB4T study] - EU-CTR (2018-002563-25). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002563-25	A1 (Population)
170	2007-002315-92	H. Lundbeck A/S (2008): 12013A - A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, safety, tolerability and efficacy study of nalmefene, as needed use, in patients with alcohol dependence - EU-CTR (2007-002315-92). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002315-92	A1 (Population)
171	2009-015496-27	BG university hospital Bergmannsheil GmbH (2009): Etoricox09-10 - (Efficacy of etoricoxibe in patients with neuropathic pain with and without peripheral hyperalgesia) - EU-CTR (2009-015496-27). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015496-27	A1 (Population)
172	2015-001527-22	Axsome Therapeutics, Inc. (2015): AXS02-301 - Assess the Efficacy and Safety of AXS-02 (Disodium Zoledronate Tetrahydrate) Administered Orally to	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Subjects with Complex Regional Pain Syndrome Type I (CRPS-I) - EU-CTR (2015-001527-22). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001527-22	
173	2007-005194-56	Actelion Pharmaceuticals Ltd (2008): AC-057A301 - Multi center, double blind, randomized, placebo controlled, active reference, parallel group polysomnography study to assess the efficacy and safety of a 16 day oral administration of ACT 078573 in adult subjects with chronic primary insomnia. - EU-CTR (2007-005194-56). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005194-56	A1 (Population)
174	2006-000848-65	Amgen Inc (2006): 20050244 - A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Denosumab Compared With Zoledronic Acid (Zometa) in the Treatment of Bone Metastases in Subjects with Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma - EU-CTR (2006-000848-65). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000848-65	A1 (Population)
175	2010-020797-41	Only for Children Pharmaceuticals (2010): NEMO1-08NR26 - NEMO-1: An open label exploratory dose finding and pharmacokinetic clinical trial of bumetanide for the treatment of Neonatal seizure using Medication Off-patent. - EU-CTR (2010-020797-41). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020797-41	A1 (Population)
176	2010-018401-10	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc (2010): 156-08-271 - A Multi-center, Open-label, Extension Study to Evaluate the Long-term Efficacy and Safety of Oral Tolvaptan Tablet Regimens in Subjects with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) - EU-CTR (2010-018401-10). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018401-10	A1 (Population)
177	2012-002333-11	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): R727-CL-1118 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Rosuvastatin versus Ezetimibe Added-on to Rosuvastatin versus Rosuvastatin Dose Increase in Patients Who are Not Controlled on Rosuvastatin - EU-CTR (2012-002333-11). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2012-002333-11	
178	2014-000880-42	University of Leeds (2014): HM14/10152 - GALACTIC: GA-101 (obinutuzumab) monoclonal Antibody as Consolidation Therapy In CLL - EU-CTR (2014-000880-42). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000880-42	A1 (Population)
179	2007-005148-26	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2008): FFR101782 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Center Study to Evaluate the Effects of a One-Year Course of Fluticasone Furoate Nasal Spray 110mcg QD on Growth in Pre-Pubescent, Pediatric Subjects with Perennial Allergic Rhinitis - EU-CTR (2007-005148-26). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005148-26	A1 (Population)
180	2017-001265-24	Checkpoint Therapeutics, Inc. (2017): CK-101-101 - A Phase 1/2, Open-Label, Safety, Pharmacokinetic and Efficacy Study of Ascending Doses of Oral CK-101 in Patients with Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2017-001265-24). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001265-24	A1 (Population)
181	2010-020441-27	University of Leipzig Ritterstr. 26, 04109 Leipzig (2011): CORaLa - A randomized, controlled interventional phase 2b (proof of concept) study of the efficacy, safety, and tolerability of repeated intravitreal administration of ranibizumab combined with selective laser photocoagulation of non-perfused retinal areas in subjects with macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO) - EU-CTR (2010-020441-27). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020441-27	A1 (Population)
182	2010-024290-40	FUNDACIÓN PROGRESO Y SALUD (2012): CAH/Ulc/2010 - Multicenter clinical trial to evaluate the safety and feasibility of allogeneic tissue engineered product (human nanostructured artificial cornea) in patients with advanced corneal trophic ulcers refractory to (ophthalmic) conventional treatment. - EU-CTR (2010-024290-40). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024290-40	A1 (Population)
183	2005-001771-35	GlaxoSmithKline Research & Development (2005): FFR104503 - Randomized, Open Label, Active Controlled (Mometasone Furoate Aqueous Nasal Spray [Nasonex®] 200mcg QD), Parallel Group, Multi-	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Centre, 52-Week Study to Assess the Long Term Safety of GW685698X Aqueous Nasal Spray 100mcg QD via nasal Biopsy in Subjects \geq 18 Years of Age with Perennial Allergic Rhinitis (PAR). - EU-CTR (2005-001771-35). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001771-35	
184	2014-004645-27	Sanofi (2015): XRG5029C_3503 - A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the 12 month effect of treatment with once daily triamcinolone acetonide (NASACORT® AQ Nasal Spray 110 µg) on the growth velocity of children, 3 to 9 years of age, with perennial allergic rhinitis (PAR) - EU-CTR (2014-004645-27). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004645-27	A1 (Population)
185	2014-004646-98	Sanofi (2015): TRICA_L_04286 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study Evaluating the Pharmacodynamic Effect of a 6-week Treatment With Triamcinolone Acetonide Aqueous Nasal Spray 110 µg and 220 µg Once Daily on Basal Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Function in Children [\geq 2 to < 12 Years of Age] With Allergic Rhinitis (AR). - EU-CTR (2014-004646-98). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004646-98	A1 (Population)
186	2007-005301-22	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2008): IPR110723 - An 8 day, randomised, double blind, 3-way crossover trial of repeat doses of intranasal GSK256066 and fluticasone propionate in the Vienna Challenge Chamber in subjects with seasonal allergic rhinitis (SAR) - EU-CTR (2007-005301-22). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005301-22	A1 (Population)
187	2011-001314-34	MedPointe Pharmaceuticals (2011): MP4001 - Compared to Placebo, Astelin Nasal Spray, and Fluticasone Propionate Nasal Spray in the Treatment of Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis - EU-CTR (2011-001314-34). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001314-34	A1 (Population)
188	2011-001369-42	Meda Pharmaceuticals Inc. (2011): MP4002 - Randomized, Double-Blind Trial of MP29-02 Nasal Spray Compared to Placebo, Azelastine Hydrochloride Nasal Spray, and Fluticasone Propionate Nasal Spray	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		in the Treatment of Patients with Seasonal Allergic Rhinitis - EU-CTR (2011-001369-42). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001369-42	
189	2011-001370-26	Meda Pharmaceuticals Inc. (2011): MP4004 - Randomized, Double-Blind Trial of MP29-02 Nasal Spray Compared to Placebo, Azelastine Hydrochloride Nasal Spray, and Fluticasone Propionate Nasal Spray in the Treatment of Patients with Seasonal Allergic Rhinitis - EU-CTR (2011-001370-26). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001370-26	A1 (Population)
190	2011-001371-39	Meda Pharmaceuticals Inc. (2011): MP4006 - Randomized, Double-Blind Trial of MP29-02 Nasal Spray Compared to Placebo, Azelastine Hydrochloride Nasal Spray and Fluticasone Propionate Nasal Spray in the Treatment of Patients with Seasonal Allergic Rhinitis - EU-CTR (2011-001371-39). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001371-39	A1 (Population)
191	2005-005340-12	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2006): IPR101987 - A 14 day, randomised, double blinded, placebo-controlled 2-way crossover trial of repeat doses of intranasal GSK256066 and placebo in an environmental exposition unit (Vienna Challenge Chamber) in subjects with seasonal allergic rhinitis (SAR) - EU-CTR (2005-005340-12). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005340-12	A1 (Population)
192	2016-001841-23	Banc de Sang i Teixits (2016): I.2016.010 - A multicenter, randomized, open-label, two-arms phase I/II clinical trial to asses efficacy and safety of cord blood eye drops in neurotrophic keratopathy - EU-CTR (2016-001841-23). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001841-23	A1 (Population)
193	2006-006000-11	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2006): IPR107498 - An 8 day, randomised, double blinded, placebo-controlled 2-way crossover trial of repeat doses of intranasal GSK256066 and placebo in the Vienna Challenge Chamber in subjects with seasonal allergic rhinitis (SAR) - EU-CTR (2006-006000-11). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2006-006000-11	
194	2006-006710-15	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2007): IPR109764 - A randomised, single blind, placebo-controlled 5-way crossover trial of single doses of intranasal GSK256066 in subjects with seasonal allergic rhinitis (SAR) - EU-CTR (2006-006710-15). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006710-15	A1 (Population)
195	2015-004891-31	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (2016): FFR110537 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter, Two-Year Study to Evaluate the Ocular Safety of Once-Daily, Fluticasone Furoate Nasal Spray 110mcg in Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older with Perennial Allergic Rhinitis. - EU-CTR (2015-004891-31). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004891-31	A1 (Population)
196	2010-023176-12	Biotech Tools sa (2010): BTT-gpASIT005 - Clinical efficacy, immunogenicity, clinical tolerability and assessment of safety of gpASIT+TM administered orally, according to two administration schedules, for the prophylaxis of seasonal grass pollen rhinoconjunctivitis - EU-CTR (2010-023176-12). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023176-12	A1 (Population)
197	2017-003856-22	Alcon Research Ltd (2017): C-07-01 - Safety and Efficacy of Olopatadine Hydrochloride Nasal Spray in 6-11 Year old Patients. - EU-CTR (2017-003856-22). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003856-22	A1 (Population)
198	2017-002281-46	Novo Nordisk A/S (2018): NN7008-4304 - Safety of turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously treated patients with moderate or severe Haemophilia A in India. - EU-CTR (2017-002281-46). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002281-46	A1 (Population)
199	2015-001701-13	Nordsjællands Hospital. Dept. of Anaesthesiology and Intensive Care. (2015): FFAKI - Forced fluid removal vs. usual care in intensive care patients with high-risk acute kidney injury and severe fluid overload (FFAKI) – A randomized clinical trial - EU-CTR (2015-001701-13). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2015-001701-13	
200	2011-003368-64	Biomay AG (2011): CS-BM32-002 - Safety and dose finding study based on the effects of three subcutaneous injections of BM32, a recombinant hypoallergenic grass pollen vaccine, on responses to allergen challenge by skin testing and in the Vienna Challenge Chamber (VCC) as well as immunological responses in subjects known to suffer from grass pollen- induced allergic rhinitis. A prospective, randomised, double- blind, placebo-controlled, parallel group evaluation. - EU-CTR (2011-003368-64). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003368-64	A1 (Population)
201	2015-004551-43	Biomay AG (2015): CS-BM32-004 - Study to evaluate the effect of different pre-seasonal BM32 dosing schedules on the induction of a protective allergen-specific IgG Immune response - EU-CTR (2015-004551-43). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004551-43	A1 (Population)
202	2018-003940-21	FAES FARMA, S.A. (2018): BILA-3918/PED - A pilot, multicentre, single-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group clinical trial, to assess the safety of Bilastine treatment regarding psychomotor performance using a virtual reality tool (AULA®), in 9 to 11 years old children with allergic rhinitis and/or urticaria. - EU-CTR (2018-003940-21). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003940-21	A1 (Population)
203	2017-003456-23	GlaxoSmithKline Biologicals (2018): 207467 - A phase 2b, randomized, controlled, observer-blind, multi-center study to evaluate safety and immunogenicity of different formulations of GSK Biologicals' Meningococcal ACWY conjugate vaccine (GSK3536820A and Menveo) administered to healthy adolescents and young adults 10 to 40 years of age. - EU-CTR (2017-003456-23). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003456-23	A1 (Population)
204	2015-003262-86	Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (2016): B9991001 - A PHASE 3, MULTICENTER, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) PLUS BEST SUPPORTIVE CARE VERSUS BEST SUPPORTIVE CARE ALONE AS A	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		MAINTENANCE TREATMENT IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CANCER WHOSE DISEASE DID NOT PROGRESS AFTER COMPLETION OF FIRST-LINE PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY - EU-CTR (2015-003262-86). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003262-86	
205	2012-002344-24	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): R727-CL-1110 - A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of REGN727 Added-on to Atorvastatin versus Ezetimibe Added-on to Atorvastatin versus Atorvastatin Dose Increase versus Switch to Rosuvastatin in Patients Who are Not Controlled on Atorvastatin - EU-CTR (2012-002344-24). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002344-24	A1 (Population)
206	2017-004886-29	Roche Farma SA (Soc unipersonal) que realiza el ensayo en España y que actúa como representante F.Hoffmann-La Roche Ltd (2018): MN39158 - PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS PREVIOUSLY ENROLLED IN A F. HOFFMANN-LA ROCHE SPONSORED OCRELIZUMAB PHASE IIIb/IV CLINICAL TRIAL - EU-CTR (2017-004886-29). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004886-29	A1 (Population)
207	2004-002708-13	Synergia Pharma, Inc. (2005): SP002 - A RANDOMIZED, BLINDED, Crossover TRIAL OF A SINGLE DOSE OF ORAL L-DOPS 300 MG IN AN ENVIRONMENTAL EXPOSURE UNIT IN SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS - EU-CTR (2004-002708-13). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002708-13	A1 (Population)
208	2013-000056-18	BioTech Tools S.A. (2013): BTT-gpASIT007 - Safety, clinical tolerability and immunogenicity of increasing doses of gpASIT+TM administered subcutaneously to hay fever patients. A Phase IIa dose-escalation study. - EU-CTR (2013-000056-18). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000056-18	A1 (Population)
209	2010-021933-30	Maastricht University (2010): EPU055 - Effects of treated and untreated Allergic Rhinitis on Mood, Cognitive functions and Actual Driving Performance -	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		EU-CTR (2010-021933-30). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021933-30	
210	2014-004511-36	University Of Leeds (2015): HM13/10993 - A randomised phase II trial of Cyclophosphamide and Dexamethasone in combination with Ixazomib, in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients who have relapsed after treatment with thalidomide, lenolidomide and bortezomib. - EU-CTR (2014-004511-36). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004511-36	A1 (Population)
211	2009-013269-24	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (2009): 1268.41 - Randomised, double-blind, triple dummy, partial cross-over (each active treatment with placebo) study using an Environmental Challenge Chamber (ECC) to assess the safety and efficacy of 2 weeks of oral BI 671800 ED 50, 200 or 400 mg bid, compared to montelukast 10 mg qd, fluticasone propionate nasal spray 200 µg qd (2 nasal actuations each nostril of 50 µg) versus placebo in seasonal allergic rhinitis patients out of season, sensitive to Dactylis glomerata. - EU-CTR (2009-013269-24). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013269-24	A1 (Population)
212	2010-022113-25	RespiVert Ltd (2010): RVH002 - A two day, randomised, single blind, parallel group trial of repeat doses of intranasal RV568 in the Vienna Challenge Chamber in subjects with seasonal allergic rhinitis (SAR) - EU-CTR (2010-022113-25). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022113-25	A1 (Population)
213	2007-005302-44	GlaxoSmithKline Research & Development Limited (2008): IPR110982 - A randomised, double blind, 2-way crossover trial of 8 days repeat dosing with intranasal GSK256066 and azelastine hydrochloride in the Vienna Challenge Chamber in subjects with seasonal allergic rhinitis (SAR) - EU-CTR (2007-005302-44). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005302-44	A1 (Population)
214	2013-002101-62	University of Leeds (2014): HM13/10758 - Pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) - EU-CTR (2013-002101-62). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2013-002101-62	
215	2017-003629-13	King's College Hospital NHS Foundation Trust (2017): PROFIT - A Prospective, randomised placebo controlled feasibility trial of Faecal Microbiota Transplantation in cirrhosis - EU-CTR (2017-003629-13). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003629-13	A1 (Population)
216	2013-000116-14	ALMIRALL, S. A., Research and Development (R&D) Centre (2013): M-40464-39 - A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, ACTIVE-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF TWICE-DAILY ACLIDINIUM BROMIDE /FORMOTEROL FUMARATE COMPARED WITH TWICE-DAILY SALMETEROL/FLUTICASONE PROPIONATE FOR 24-WEEKS TREATMENT IN SYMPTOMATIC PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD) - EU-CTR (2013-000116-14). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000116-14	A1 (Population)
217	2017-000333-31	Allergy Therapeutics (UK) Ltd. (2017): PQGrass205 - A multi-centre, randomised, double blind, placebo controlled study to determine the optimal effective and safe dose of Pollinex Quattro Grass 1.0 mL (Allergy Therapeutics, (UK) Ltd.) for the treatment of patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis due to grass pollen. - EU-CTR (2017-000333-31). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000333-31	A1 (Population)
218	2011-002396-42	Laboratorios León Farma S.A. (2011): CF111/302 - A Pivotal, Multicentre, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Trial on the Contraceptive Efficacy, Tolerability and Safety of LF111 (Drospirenone) Over 9 Cycles in Comparison With Desogestrel 0.075 mg - EU-CTR (2011-002396-42). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002396-42	A1 (Population)
219	2013-005445-37	BioTech Tools s.a. (2014): BTT-gpASIT008 - A prospective, randomized, double-blind placebo-controlled multi-centre dose-finding study of 3 different regimens of gpASIT+TM administered subcutaneously to adult patients with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis - EU-CTR (2013-005445-37). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2013-005445-37	
220	2012-000240-94	Aarhus University Hospital (2012): CLEAR0001 - The Safety and Efficacy of The Histone Deacetylase Inhibitor Panobinostat for Purging HIV-1 from The Latent Reservoir (CLEAR) Study - EU-CTR (2012-000240-94). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000240-94	A1 (Population)
221	2014-005073-37	Department of Nuclear Medicine, Aalborg University Hospital (2014): I-1409 - 68Ga-PSMA PET/CT for detection of recurrent prostate cancer: Comparison with 18F-fluoride PET/CT, MRI and DW-MRI - EU-CTR (2014-005073-37). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005073-37	A1 (Population)
222	2004-002823-42	UCB S.A. Pharma Sector (2005): A00401 - suffering from Seasonal Allergic Rhinitis (SAR) due to grass pollen - EU-CTR (2004-002823-42). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002823-42	A1 (Population)
223	2014-004210-28	Department of Nuclear Medicine, Aalborg University Hospital (2014): I-1315 - 68Ga-PSMA PET/CT vs. MRI/CT vs. lymphadenectomy for the identification of lymph node metastases in locally advanced prostate cancer patients: a diagnostic test accuracy study - EU-CTR (2014-004210-28). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004210-28	A1 (Population)
224	2011-004486-33	BioTech Tools S.A. (2011): BTT-gpASIT006 - Safety, clinical tolerability and immunogenicity of gpASIT+TM administered subcutaneously to hay fever patients either alone or in presence of DnaK immunoregulating adjuvant. - EU-CTR (2011-004486-33). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004486-33	A1 (Population)
225	2017-002385-49	King's College Hospital NHS Foundation Trust (2017): IN-UK-311-3956 - IN-UK-311-3956: A Feasibility Study of the Switch of Tenofovir disoproxil fumarate to Tenofovir alafenamide fumarate and the Effect on Glomerular Function in Chronic Hepatitis B and HIV co-infected individuals. - EU-CTR (2017-002385-49). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002385-49	A1 (Population)
226	2016-005189-75	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2018): BO39633 - AN	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		OPEN-LABEL, MULTICENTER EXTENSION AND LONG-TERM OBSERVATIONAL STUDY IN PATIENTS PREVIOUSLY ENROLLED IN A GENENTECH- AND/OR F. HOFFMANN LA ROCHE LTD-SPONSORED ATEZOLIZUMAB STUDY - EU-CTR (2016-005189-75). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005189-75	(Population)
227	2009-015336-15	Department of Vascular Medicine of the Academic Medical Center (2011): 29462 - Long-term treatment for cancer patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism - a randomized open label study - EU-CTR (2009-015336-15). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015336-15	A1 (Population)
228	2018-001324-19	Marinomed Biotech AG (2018): BDS_18_01 - Demonstration of therapeutic equivalence/non-inferiority as well as early onset of action of the novel water-soluble budesonide nasal spray (Budesolv) compared with marketed Rhinocort® aqua 64 in patients suffering from grass pollen induced allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis with or without controlled asthma. - EU-CTR (2018-001324-19). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001324-19	A1 (Population)
229	2009-016759-22	Gilead Sciences Incorporated (2010): GS-US-216-0114 - GS-9350-boosted Atazanavir Versus Ritonavir-boosted Atazanavir Each Administered with Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults - EU-CTR (2009-016759-22). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016759-22	A1 (Population)
230	2016-004718-90	TG Therapeutics (2016): UTX-TGR-205 - A Phase 2b Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Ublituximab + TGR-1202 with or without Bendamustine and TGR-1202 alone in Patients with Previously Treated Non-Hodgkin's Lymphoma - EU-CTR (2016-004718-90). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90	A1 (Population)
231	2009-014846-26	Novartis Pharma Services AG (2010): CLBH589E2301 - autologous stem cell transplant - EU-CTR (2009-014846-26). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2009-014846-26	
232	2009-017905-13	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2010): BO22589/TDM4788g - A randomized, 3 arm, multicentre, phase III study to evaluate the efficacy and the safety of T-DM1 combined with pertuzumab or T-DM1 combined with pertuzumab-placebo (blinded for pertuzumab), versus the combination of trastuzumab plus taxane, as first line treatment in HER2- positive progressive or recurrent locally advanced or metastatic breast cancer (MBC). - EU-CTR (2009-017905-13). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017905-13	A1 (Population)
233	2009-016758-42	Gilead Sciences Incorporated (2010): GS-US-236-0103 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults - EU-CTR (2009-016758-42). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016758-42	A1 (Population)
234	2009-017744-14	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2010): RGB113905 - An Open-Label, Flexible-Dose Study of Retigabine Immediate Release (IR) as Adjunctive Therapy to Specified Monotherapy Antiepileptic Treatments in Adults with Partial-Onset Seizures. - EU-CTR (2009-017744-14). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017744-14	A1 (Population)
235	2013-001803-35	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): ACT12340 - A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Placebo Controlled, 2 Arm Study To Evaluate Dupilumab In Patients With Bilateral Nasal Polyposis And Chronic Symptoms Of Sinusitis - EU-CTR (2013-001803-35). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001803-35	A2 (Intervention)
WHO ICTRP			
236	2012-000946-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): R668-AD-1121 - A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to assess the safety of REGN668 administered concomitantly with topical corticosteroids to patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis - WHO ICTRP (EUCTR2012-	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		000946-37-HU). Stand des Eintrags: 04.02.2013. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU_CTR2012-000946-37-HU	
237	2011-003836-29	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2011): 2011-003836-29-HU R668-AD-1117 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, repeat-dose study of the efficacy, safety, tolerability, and pharmacodynamics of subcutaneously-administered REGN668 in adult patients with extrinsic moderate-to-severe atopic dermatitis - WHO ICTRP (EUCTR2011-003836-29-DE). Stand des Eintrags: 01.10.2013. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU_CTR2011-003836-29-DE	A1 (Population)
238	2013-003856-19	Sanofi-aventis recherche et développement (2014): LTS12551 - Open label extension study to evaluate the long-term safety and tolerability of dupilumab in patients with asthma who participated in previous dupilumab asthma clinical study - WHO ICTRP (EUCTR2013-003856-19-ES). Stand des Eintrags: 01.06.2014. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU_CTR2013-003856-19-ES	A1 (Population)
239	NCT01015027	Regeneron Pharmaceuticals (2009): R668-AS-0907 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Phase 1 Study of the Safety and Tolerability of Intravenously Administered REGN668 in Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01015027). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01015027	A1 (Population)
240	NCT01259323	Regeneron Pharmaceuticals (2010): R668-AD-0914 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients With Moderate-to-Severe Extrinsic Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01259323). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01259323	A1 (Population)
241	NCT01385657	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-AD-1026 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Ascending, Repeated-Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Subcutaneous REGN668 in Patients With Moderate-to-	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01385657). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01385657	
242	NCT01484600	Regeneron Pharmaceuticals (2011): R668-HV-1108 - Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of REGN668 Administered Subcutaneously to Healthy Volunteers - WHO ICTRP (NCT01484600). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01484600	A1 (Population)
243	NCT01537640	Sanofi (2012): PKM12350 U1111-1119-3152 - A Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Two Different SAR231893 Drug Products After Administration of a Single Subcutaneous Dose to Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01537640). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01537640	A1 (Population)
244	NCT01537653	Sanofi (2012): TDU12265 U1111-1127-2719 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Ascending Single Subcutaneous Doses of SAR231893/REGN668 in Healthy Japanese Adult Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01537653). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01537653	A1 (Population)
245	NCT01548404	Regeneron Pharmaceuticals (2012): R668-AD-1117 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Repeat-Dose Study of the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Subcutaneously-Administered REGN668 in Adult Patients With Extrinsic Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01548404). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01548404	A1 (Population)
246	NCT01979016	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1307 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Investigating the Efficacy, Safety, Serum Concentration and Biomarker Profile of Dupilumab Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		(NCT01979016). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCCT01979016	
247	2014-003263-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): R668-AD-1412 - A Phase 2A Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged =6 to - WHO ICTRP (EUCTR2014-003263-37-HU). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003263-37-HU	A1 (Population)
248	2015-001396-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1434 - An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients =6 to - WHO ICTRP (EUCTR2015-001396-40-HU). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001396-40-HU	A1 (Population)
249	2013-000856-16	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): DRI12544 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma - WHO ICTRP (EUCTR2013-000856-16-IT). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000856-16-IT	A1 (Population)
250	2012-003651-11	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): 107969 2012-003651-11-HU R668-AD-1021 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study investigating the efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker profiles of Dupilumab (REGN668) administered to adult patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis - WHO ICTRP (EUCTR2012-003651-11-CZ). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003651-11-CZ	A1 (Population)
251	2014-001198-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): IND 107969 R668-AD-1334 - A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPIUMAB MONOTHERAPY ADMINISTERED TO ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - Liberty AD Solo - WHO ICTRP (EUCTR2014-001198-15-EE). Stand des Eintrags: 01.04.2016.	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001198-15-EE	
252	NCT02407756	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-AD-1412 - A Phase 2a Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged =6 to - WHO ICTRP (NCT02407756). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02407756	A1 (Population)
253	NCT02647086	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R668-AD-1433 - An Open-Label, Drug-Drug Interaction Study to Examine the Effects of Dupilumab on the Pharmacokinetics of Selected Cytochrome P450 Substrates in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02647086). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02647086	A1 (Population)
254	2013-003254-24	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): 2013-003254-24-DE R668-AD-1224 - A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO DEMONSTRATE THE EFFICACY AND LONG-TERM SAFETY OF DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - WHO ICTRP (EUCTR2013-003254-24-CZ). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2013-003254-24-CZ	A1 (Population)
255	2014-003384-38	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): IND 107969 R668-AD-1415 - A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE DUPILUMAB DOSE REGIMENS ADMINISTERED AS MONOTHERAPY FOR MAINTAINING TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS. - Liberty AD Solo - Continue - WHO ICTRP (EUCTR2014-003384-38-LT). Stand des Eintrags: 01.12.2016. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2014-003384-38-LT	A1 (Population)
256	2014-002619-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): IND 107969 R668-AD-1416 - A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY ADMINISTERED TO ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - Liberty AD Solo - WHO ICTRP (EUCTR2014-002619-40-DE). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002619-40-DE	
257	2014-004940-36	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2015): EFC13579 - A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma - Liberty Asthma Quest - WHO ICTRP (EUCTR2014-004940-36-GB). Stand des Eintrags: 01.07.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004940-36-GB	A1 (Population)
258	2015-002653-35	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): R668-AD-1424 - A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of Dupilumab administered to adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable - WHO ICTRP (EUCTR2015-002653-35-DE). Stand des Eintrags: 04.09.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002653-35-DE	A1 (Population)
259	NCT01312961	Sanofi (2011): ACT11457 U1111-1117-7826 - Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR231893/REGN668 Administered Subcutaneously Once Weekly for 12 Weeks in Patients With Persistent Moderate to Severe Eosinophilic Asthma Who Are Partially Controlled/Uncontrolled by Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting beta2 Agonist Therapy - WHO ICTRP (NCT01312961). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01312961	A1 (Population)
260	NCT01639040	Regeneron Pharmaceuticals (2012): R668-AD-1121 - A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety of REGN668 Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids to Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01639040). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL:	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01639040	
261	NCT01859988	Regeneron Pharmaceuticals (2013): R668-AD-1021 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study Investigating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetic and Biomarker Profiles of Dupilumab (REGN668) Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT01859988). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01859988	A1 (Population)
262	NCT02210780	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1314 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study Investigating Vaccine Responses in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab - WHO ICTRP (NCT02210780). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02210780	A1 (Population)
263	NCT02260986	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1224 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Demonstrate the Efficacy and Long-Term Safety of Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02260986). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02260986	A1 (Population)
264	NCT02277743	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1334 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02277743). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02277743	A1 (Population)
265	NCT02277769	Regeneron Pharmaceuticals (2014): R668-AD-1416 - A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT02277769). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02277769	A1 (Population)
266	NCT02755649	Regeneron Pharmaceuticals (2016): R668-AD-1424 -	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		A Phase 3 Study Investigating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab Administered to Adult Patients With Severe Atopic Dermatitis Who Are Not Adequately Controlled With or Are Intolerant to Oral Cyclosporine A, or When This Treatment is Not Medically Advisable - WHO ICTRP (NCT02755649). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02755649	(Population)
267	2015-001573-40	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): EFC13691 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Steroid Dependent Asthma - VENTURE - WHO ICTRP (EUCTR2015-001573-40-NL). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2015-001573-40-NL	A1 (Population)
268	2015-001572-22	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): PDY14192 - An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma - WHO ICTRP (EUCTR2015-001572-22-DE). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2015-001572-22-DE	A1 (Population)
269	NCT02379052	Regeneron Pharmaceuticals (2015): R668-EE-1324 - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis - WHO ICTRP (NCT02379052). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02379052	A1 (Population)
270	NCT03020810	Sally E. Wenzel MD (2017): PRO16120334 - Dupilumab Compassionate Use Study - WHO ICTRP (NCT03020810). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03020810	A5 (keine RCT)
271	NCT03549416	UMC Utrecht (2018): 18/239 - BioDay Registry: Data Collection Regarding Dupixent in Patients With Atopic Dermatitis in Daily Practice - WHO ICTRP (NCT03549416). Stand des Eintrags: 02.06.2018.	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		[Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03549416	
272	NCT03050151	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1607 - An Open-label, Randomized, Actual Use Study of Dupilumab Auto-injector Device in Patients With Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03050151). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03050151	A1 (Population)
273	2017-002134-23	sanofi-aventis groupe (2018): LPS15023 - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Asthma who Completed the TRAVERSE-LTS12551 Clinical Trial - WHO ICTRP (EUCTR2017-002134-23-FR). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-002134-23-FR	A1 (Population)
274	NCT03428646	Regeneron Pharmaceuticals (2017): R668-AD-1762 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving DUPIXENT® for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03428646). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03428646	A5 (keine RCT)
275	NCT03358693	Prof. Dr. Stephan Weidinger (2017): A100/12 - Systematic Profiling of Anti-cytokine Signatures in the Treatment of Chronic Inflammatory Skin Disorders - WHO ICTRP (NCT03358693). Stand des Eintrags: 01.10.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03358693	A1 (Population)
276	2017-004458-41	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-01 - A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept phase 2, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with chronic spontaneous urticaria despite H1-antihistamine treatment. - WHO ICTRP (EUCTR2017-004458-41-DE). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-004458-41-DE	A1 (Population)
277	NCT02414854	Sanofi (2015): 2014-004940-36 EFC13579 U1111-1163-1293 - A Randomized, Double Blind, Placebo-	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - WHO ICTRP (NCT02414854). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02414854	
278	NCT02528214	Sanofi (2015): 2015-001573-40 EFC13691 U1111-1170-7152 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Steroid Dependent Asthma - WHO ICTRP (NCT02528214). Stand des Eintrags: 05.11.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02528214	A1 (Population)
279	2018-002830-19	Toulouse University Hospital (2018): RC31-18-0269 - A randomized, double blind placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of dupilumab in patients with moderate to severe hand eczema refractory to highly potent topical corticosteroids - DUPECZEMAIN - WHO ICTRP (EUCTR2018-002830-19-FR). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2018-002830-19-FR	A1 (Population)
280	2018-003642-17	Medical University Graz (2018): OFM_DUPL_01 - AN EXPLORATORY STUDY TO INVESTIGATE THE BIOAVAILABILITY AND PHARMACODYNAMICS OF DUPILUMAB IN DERMAL INTERSTITIAL FLUID OF ATOPIC DER-MATITIS PATIENTS - WHO ICTRP (EUCTR2018-003642-17-AT). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2018-003642-17-AT	A1 (Population)
281	2017-001262-25	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2018): D-001-02 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, multicenter, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the exploratory efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with cholinergic urticaria despite H1-antihistamine treatment. - WHO ICTRP (EUCTR2017-001262-25-DE). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU CTR2017-001262-25-DE	A1 (Population)
282	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2017): 107969	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		R668-AD-1652 - A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with topical corticosteroids in patients, =6 years to <12 years of age, with severe atopic dermatitis - WHO ICTRP (EUCTR2016-004997-16-CZ). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004997-16-CZ	(Population)
283	NCT02573233	Sanofi (2015): 2015-001572-22 PDY14192 U1111-1170-7168 - An Exploratory, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Effects of Dupilumab on Airway Inflammation of Adults With Persistent Asthma - WHO ICTRP (NCT02573233). Stand des Eintrags: 01.02.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02573233	A1 (Population)
284	NCT03293030	University of California, San Francisco (2017): Dupilumab Immunogenetics - Immunogenetic Profiling of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03293030). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293030	A1 (Population)
285	NCT03667014	University of California, San Francisco (2018): Dupilumab Quality of Life - The Impact of Dupilumab on Quality of Life in Moderate to Severe Atopic Dermatitis Patients - WHO ICTRP (NCT03667014). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03667014	A1 (Population)
286	NCT03359356	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2017): GCO 17-1084 - Defining Reversal of Alopecia Areata (AA) Phenotype With Dupilumab in Patients With and Without Associated Atopic Dermatitis (AD) - WHO ICTRP (NCT03359356). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359356	A1 (Population)
287	NCT03861455	University Hospital, Toulouse (2018): 2018-002830-19 RC31/18/0269 - DUPECZEMAIN : Double Blind Placebo-controlled Randomized Multicenter Study Assessing the Efficacy and Safety of Dupilumab in Moderate to Severe Chronic Hands Eczema Refractory to Highly Potent Topical Corticosteroids - WHO ICTRP (NCT03861455). Stand des Eintrags: 01.03.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL:	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03861455	
288	NCT03884842	McMaster University (2019): 11963 - A Two-arm, Placebo-controlled Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Dupilumab on Airway Hyper-responsiveness and Ventilation Heterogeneity in Patients With Asthma With a "T2 Immune Signature" - WHO ICTRP (NCT03884842). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03884842	A1 (Population)
289	JPRN-UMIN000036256	Showa university (2019): - Indirect comparison of dupilumab and benralizumab in patients with inadequately controlled asthma - dupilumab versus benralizumab in inadequately controlled asthma - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000036256). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036256	A1 (Population)
290	JPRN-UMIN000032807	Sanofi K.K. (2018): - Dupixent Special Drug Use Investigation for long term use - Dupixent Special Drug Use Investigation for long term use - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000032807). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032807	A5 (keine RCT)
291	JPRN-UMIN000036337	Japanese Red Cross Medical Center (2019): - Prospective study on identification of clinical predictive biomarkers and efficacy/safety of dupilumab for uncontrolled asthma - J-DREAM - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000036337). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036337	A1 (Population)
292	NCT03793608	Regeneron Pharmaceuticals (2019): 2018-003133-15 R668-ALG-1702 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy in Pediatric Patients With Peanut Allergy - WHO ICTRP (NCT03793608). Stand des Eintrags: 06.05.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03793608	A1 (Population)
293	NCT03936335	Regeneron Pharmaceuticals (2019): R668-AD-1760 - Dupilumab and Pregnancy Outcomes: A Retrospective Cohort Study Using Administrative Healthcare Databases (Dupi PODS) - WHO ICTRP (NCT03936335). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL:	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03936335	
294	NCT01949311	Regeneron Pharmaceuticals (2013): 2013-001449-15 R668-AD-1225 - An Open-label Study of Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis Who Participated in Previous Dupilumab Clinical Trials - WHO ICTRP (NCT01949311). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T01949311	A1 (Population)
295	CTRI/2019/01/016928	Sanofi Synthelabo India Pvt Limited (2019): NIL - A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of Dupilumab in patients with persistent asthma - Dupilumab - WHO ICTRP (CTRI/2019/01/016928). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CT RI/2019/01/016928	A1 (Population)
296	NCT03346434	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2016-000955-28 R668-AD-1539 - A Phase 2/3 Study Investigating the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥6 Months to - WHO ICTRP (NCT03346434). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03346434	A1 (Population)
297	NCT03389893	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (2017): DAIT ADRN-09 NIAID DAIT CRMS ID#: 38439 U19AI117673 UM2AI117870 - Effect of Dupilumab (Anti-IL4Ra) on the Host-Microbe Interface in Atopic Dermatitis, Dupilumab Study - WHO ICTRP (NCT03389893). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03389893	A1 (Population)
298	NCT03736967	Regeneron Pharmaceuticals (2018): 2018-001543-30 R3500-AD-1798 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2a Study to Assess the Efficacy and Safety of REGN3500 Monotherapy and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03736967). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03736967	A1 (Population)
299	NCT03983460	Association pour la Recherche Clinique et Immunologique (2019): 18082A0002 - Dupilumab	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Impact on Skin Resident Memory T Cells - WHO ICTRP (NCT03983460). Stand des Eintrags: 02.06.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03983460	
300	NCT03633617	Regeneron Pharmaceuticals (2018): 2018-000844-25 R668-EE-1774 - A Phase 3, Randomized, 3-Part Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Eosinophilic Esophagitis (EoE) - WHO ICTRP (NCT03633617). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03633617	A1 (Population)
301	NCT03345914	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2016-004997-16 R668-AD-1652 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Administered Concomitantly With Topical Corticosteroids in Patients, =6 Years to - WHO ICTRP (NCT03345914). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03345914	A1 (Population)
302	NCT03558997	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R668-ALG-16115 - A Study To Evaluate The Efficacy Of Dupilumab As An Adjunct For Subcutaneous Grass Immunotherapy To Reduce Provoked Allergic Rhinitis Symptoms Using The Nasal Allergen Challenge Model - WHO ICTRP (NCT03558997). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03558997	A1 (Population)
303	NCT03620747	Sanofi (2018): 2017-002134-23 LPS15023 U1111-1196-5369 - Open-label, Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Asthma Who Completed the TRAVERSE-LTS12551 Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT03620747). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03620747	A1 (Population)
304	NCT03992417	Sanofi (2019): OBS15990 - A Prospective Observational Study of Adult Patients Receiving Dupixent® for Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03992417). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03992417	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
305	JPRN-JapicCTI-184089	Sanofi K.K. (2018): NCT03620747 - Open-label, interventional, cohort study to evaluate long-term safety of dupilumab in patients with moderate to severe asthma who completed the TRAVERSE-LTS12551 clinical trial - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-184089). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184089	A1 (Population)
306	JPRN-UMIN000036992	Sanofi K.K. (2019): - Dupixent Specified Drug Use Investigation for long term use (Asthma) - Dupixent Specified Drug Use Investigation for long term use (Asthma) - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000036992). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036992	A1 (Population)
307	NCT03675022	Brigham and Women's Hospital (2018): 2018P001031 - Effect of Dupilumab on Sleep Apnea Severity in Patients With Chronic Rhinosinusitis - WHO ICTRP (NCT03675022). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03675022	A1 (Population)
308	NCT03682770	Regeneron Pharmaceuticals (2018): R668-ALG-16114 - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Study in Pediatric Subjects With Peanut Allergy to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab as Adjunct to AR101 (Peanut Oral Immunotherapy) - WHO ICTRP (NCT03682770). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682770	A1 (Population)
309	NCT03935971	Brigham and Women's Hospital (2019): 2018P002882 - The Effects of Dupilumab on Allergic Contact Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03935971). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03935971	A1 (Population)
310	NCT03054428	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2015-004458-16 R668-AD-1526 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy in Patients =12 to - WHO ICTRP (NCT03054428). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03054428	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
311	NCT03112577	Regeneron Pharmaceuticals (2017): 2016-003165-26 R3500-AS-1633 SAR440340 - A Randomized, Placebo-controlled, Parallel Panel Study to Assess the Effects of REGN3500, Dupilumab, and Combination of REGN3500 Plus Dupilumab on Markers of Inflammation After Bronchial Allergen Challenge in Patients With Allergic Asthma - WHO ICTRP (NCT03112577). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03112577	A1 (Population)
312	NCT04022447	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2019): HAO 18053 - Dupilumab Effectiveness in Severe Asthma: a Cohort Study From a Nationwide Early Access - WHO ICTRP (NCT04022447). Stand des Eintrags: 02.07.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04022447	A1 (Population)
313	NCT03411837	Northwestern University (2017): STU00088226 - Dupilumab Registry Study - WHO ICTRP (NCT03411837). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03411837	A5 (keine RCT)
314	NCT03595488	Rochester General Hospital (2018): 1828-A-18 - Dupilumab as add-on Therapy for Aspirin-exacerbated Respiratory Disease (AERD) - WHO ICTRP (NCT03595488). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03595488	A1 (Population)
315	NCT03679676	Stanford University (2018): Pending - Phase 2 Randomized Controlled Trial Using Biologics to Improve Multi OIT Outcomes - WHO ICTRP (NCT03679676). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03679676	A1 (Population)
316	NCT03694158	Boston Children's Hospital (2018): P00029072 - Effect of IL-4RaR576 Polymorphism on Response to Dupilumab in Adolescents and Adults With Asthma - WHO ICTRP (NCT03694158). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03694158	A1 (Population)
317	NCT03749135	Charite University, Berlin, Germany (2018): D-001-01 - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Proof-of-concept Phase 2, 16-week	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Treatment Study With a 16 Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab (Anti-IL4Ra) in Adult Patients With Chronic Spontaneous Urticaria Despite H1-antihistamine Treatment. - WHO ICTRP (NCT03749135). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03749135	
318	NCT03749148	Charite University, Berlin, Germany (2018): D-001-02 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter, 16-week Treatment Study With a 16 Week Follow-up Period to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab (Anti-IL4Ra) in Adult Patients With Cholinergic Urticaria Despite H1-antihistamine Treatment - WHO ICTRP (NCT03749148). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03749148	A1 (Population)
319	NCT03886493	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2019): IRB00182718 J18116 - Neoadjuvant Dupilumab in Men With Localized High-Risk Prostate Cancer - WHO ICTRP (NCT03886493). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03886493	A1 (Population)
320	NCT03912259	Sanofi (2018): EFC15116 U1111-1190-7728 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Chinese Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03912259). Stand des Eintrags: 02.08.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03912259	A1 (Population)
321	NCT03720470	Pfizer (2018): 2018-002573-21 B7451029 COMPARE - A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, DOUBLE-DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP, MULTI-CENTER STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF PF-04965842 AND DUPILUMAB IN COMPARISON WITH PLACEBO IN ADULT SUBJECTS ON BACKGROUND TOPICAL THERAPY, WITH MODERATE TO SEVERE ATOPIC DERMATITIS - WHO ICTRP (NCT03720470). Stand des Eintrags: 02.09.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03720470	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
322	NCT02134028	Sanofi (2014): 2013-003856-19 LTS12551 U1111-1117-6745 - Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - WHO ICTRP (NCT02134028). Stand des Eintrags: 09.09.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02134028	A1 (Population)
323	NCT03560466	Sanofi (2018): 2017-003317-25 LTS14424 U1111-1200-1757 - One Year Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Pediatric Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - WHO ICTRP (NCT03560466). Stand des Eintrags: 09.09.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03560466	A1 (Population)
324	NCT03782532	Sanofi (2018): EFC13995 U1111-1175-0772 - A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Parallel-group Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma - WHO ICTRP (NCT03782532). Stand des Eintrags: 09.09.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03782532	A1 (Population)
325	NCT03930732	Sanofi (2019): 2018-001953-28 EFC15804 U1111-1211-8804 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) With Type 2 Inflammation - WHO ICTRP (NCT03930732). Stand des Eintrags: 09.09.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03930732	A1 (Population)
326	NCT04033367	Sanofi (2019): 2018-004705-26 LPS15497 U1111-1223-4147 - A Randomized Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Effect of Dupilumab on Sleep in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (AD) - WHO ICTRP (NCT04033367). Stand des Eintrags: 09.09.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04033367	A1 (Population)
327	NCT04066998	Centre Hospitalier Universitaire de Besancon (2019): P/2019/424 - Cytokine Profile of Conjunctivitis,	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Performed Through Tears Analysis Among Patients Treated With Dupilumab - WHO ICTRP (NCT04066998). Stand des Eintrags: 09.09.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T04066998	
328	NCT02948959	Sanofi (2016): 2016-001607-23 EFC14153 U1111-1179-4851 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Children 6 to - WHO ICTRP (NCT02948959). Stand des Eintrags: 01.09.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T02948959	A1 (Population)
329	NCT03387852	Sanofi (2017): 2017-003289-29 ACT15102 U1111-1194-2185 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 12-week Proof-of-Concept (PoC) Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of SAR440340 and the Coadministration of SAR440340 and Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe Asthma Who Are Not Well Controlled on Inhaled Corticosteroid (ICS) Plus Long-acting B2 Adrenergic Agonist (LABA) Therapy - WHO ICTRP (NCT03387852). Stand des Eintrags: 01.09.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03387852	A1 (Population)
330	NCT03678545	Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (2018): IRB 2018-4246 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Dupilumab (Anti-IL4a) in Subjects With Eosinophilic Gastritis - WHO ICTRP (NCT03678545). Stand des Eintrags: 01.09.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03678545	A1 (Population)
331	NCT03738397	AbbVie (2018): 2018-002264-57 M16-046 - A Phase 3b Multicenter, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active Controlled Study Comparing the Safety and Efficacy of Upadacitinib to Dupilumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis - WHO ICTRP (NCT03738397). Stand des Eintrags: 01.09.2019. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NC T03738397	A1 (Population)
332	2013-001803-35	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): ACT12340 - A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Placebo Controlled, 2 Arm Study To Evaluate	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Dupilumab In Patients With Bilateral Nasal Polyposis And Chronic Symptoms Of Sinusitis - WHO ICTRP (EUCTR2013-001803-35-BE). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001803-35-BE	
PharmNet.Bund			
333	2018-001543-30	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2018): A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE 2A STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF REGN3500 MONOTHERAPY AND COMBINATION OF REGN3500 PLUS DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS - PharmNet.Bund (2018-001543-30). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
334	2018-001953-28	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2018): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with Type 2 inflammation - PharmNet.Bund (2018-001953-28). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
335	2017-001262-25	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2017): A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, multicenter, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the exploratory efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with cholinergic urticaria despite H1-antihistamine treatment. - PharmNet.Bund (2017-001262-25). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
336	2017-004458-41	Charité - Universitätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie (2017): A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2, 16-week treatment study with a 16 week follow-up period to assess the efficacy and safety of Dupilumab (anti-IL4Ra) in adult patients with chronic spontaneous urticaria despite H1-antihistamine treatment. - PharmNet.Bund (2017-004458-41). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
337	2017-002134-23	sanofi-aventis groupe (2017): Open-label,	A1

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		Interventional, Cohort Study to Evaluate Long-term Safety of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Asthma who Completed the TRAVERSE-LTS12551 Clinical Trial - PharmNet.Bund (2017-002134-23). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	(Population)
338	2016-004997-16	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2016): A randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of dupilumab administered concomitantly with topical corticosteroids in patients ≥ 6 years to < 12 years of age, with severe atopic dermatitis PIP number: P/069/2017 - PharmNet.Bund (2016-004997-16). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
339	2016-000955-28	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2016): A phase 2/3 study investigating the pharmacokinetics, safety, and efficacy of Dupilumab in patients aged ≥ 6 months to < 6 years with severe atopic dermatitis PIP number: P/069/2017 - PharmNet.Bund (2016-000955-28). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
340	2013-003856-19	Sanofi-aventis recherche et développement (2013): Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study - PharmNet.Bund (2013-003856-19). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
341	2015-002653-35	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): A phase 3 study investigating the efficacy, safety, and tolerability of Dupilumab administered to adult patients with severe atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to oral cyclosporine A, or when this treatment is not medically advisable - PharmNet.Bund (2015-002653-35). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
342	2015-001572-22	SANOFI-AVENTIS RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT (2015): An exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of dupilumab on airway inflammation of adults with persistent asthma. PharmNet.Bund (2015-001572-22). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
343	2015-001396-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2015): An open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of dupilumab in patients ≥ 6 months to < 18 years of age with atopic dermatitis. PharmNet.Bund (2015-001396-40). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
344	2014-004940-36	Sanofi-aventis Recherche & Développement (2014): A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma (Liberty Asthma Quest) . PharmNet.Bund (2014-004940-36). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
345	2014-003384-38	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE DUPILUMAB DOSE REGIMENS ADMINISTERED AS MONOTHERAPY FOR MAINTAINING TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS. PharmNet.Bund (2014-003384-38). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
346	2014-003263-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): A Phase 2A Study Investigating the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Exploratory Efficacy of Dupilumab in Patients Aged ≥ 6 to < 18 Years With Atopic Dermatitis. PharmNet.Bund (2014-003263-37). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
347	2014-001198-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY ADMINISTERED TO ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS . PharmNet.Bund (2014-001198-15). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
348	2014-002619-40	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2014): A PHASE 3 CONFIRMATORY STUDY INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF DUPILUMAB MONOTHERAPY ADMINISTERED TO ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE	A1 (Population)

#	Bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studie	Ausschlussgrund
		ATOPIC DERMATITIS. PharmNet.Bund (2014-002619-40). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
349	2013-003254-24	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO DEMONSTRATE THE EFFICACY AND LONG-TERM SAFETY OF DUPILUMAB IN ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS. PharmNet.Bund (2013-003254-24). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
350	2013-001449-15	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2013): AN OPEN-LABEL STUDY OF DUPILUMAB IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS WHO PARTICIPATED IN PREVIOUS DUPILUMAB CLINICAL TRIALS. PharmNet.Bund (2013-001449-15). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
351	2012-003651-11	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, doseranging study investigating the efficacy, safety, pharmacokinetic and biomarker profiles of Dupilumab (REGN668) administered to adult patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis. PharmNet.Bund (2012-003651-11). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
352	2012-000946-37	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2012): A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to assess the safety of REGN668 administered concomitantly with topical corticosteroids to patients with moderate-to-severe Atopic dermatitis. PharmNet.Bund (2012-000946-37). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)
353	2011-003836-29	Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (2011): A randomized, double-blind, placebo-controlled, repeat-dose study of the efficacy, safety, tolerability, and pharmacodynamics of subcutaneously-administered REGN668 in adult patients with extrinsic moderate-to-severe atopic dermatitis. PharmNet.Bund (2011-003836-29). [Zugriff: 23.09.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Population)

EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; WHO ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

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 4-107 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Abbildung 4-79 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SINUS-24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Studienziel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von 300 mg Dupilumab alle zwei Wochen (Q2W) zusätzlich zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat (MFNS) in Bezug auf die Reduzierung des Schweregrades von nasaler Kongestion/Obstruktion (NC) sowie des endoskopischen Nasenpolypenscores (NPS) bei Patienten mit bilateralen Nasenpolypen. In Japan wurde zusätzlich die Reduzierung der CT-Scan-Trübung der Nasennebenhöhlen (Lund-Mackay-Score, LMK) als ko-primärer Endpunkt erhoben. <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Dupilumab auf die Verbesserung im Total Symptom Scores (TSS) • Untersuchung der Wirksamkeit von Dupilumab auf die Verbesserung des Geruchssinns • Untersuchung der Wirksamkeit von Dupilumab auf die Reduzierung der CT-Scan-Trübung der Nasennebenhöhlen (LMK, in Japan ko-primärer Endpunkt) • Untersuchung des Effekts von Dupilumab, den Anteil von Patienten zu reduzieren, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) oder eine Operation aufgrund von Nasenpolypen benötigen • Untersuchung des Effekts von Dupilumab auf patientenberichtete Endpunkte (patient-reported outcomes, PROs) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) • Untersuchung des Effekts von Dupilumab in den Subgruppen der Patienten mit vorhergehender Operation und gleichzeitig auftretendem Asthma einschließlich NSAID-ERD (Nonsteroidal anti-inflammatory drug ex-acerbated respiratory disease) • Untersuchung des anhaltenden Effekts von Dupilumab in der 24-wöchigen Follow-Up-Phase • Untersuchung der Sicherheit von Dupilumab bei Patienten mit bilateralen Nasenpolypen • Untersuchung funktionaler Dupilumab-Konzentrationen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(systemische Exposition) und dem Auftreten von therapiebedingten Anti-Wirkstoff-Antikörpern (ADA)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	SINUS-24 ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte (1:1), doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, parallele Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie zur Untersuchung einer zweiwöchentlichen Dupilumab-Dosis von 300 mg bei Patienten mit bilateraler nasaler Polyposis und einer zeitgleichen Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Zum 17.05.2017 wurde ein Addendum zum Studienprotokoll mit folgenden relevanten Änderungen verfasst:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sprachliche Anpassungen zum frühzeitigen Studienabbruch • Wiederholtes Testen von dynamischen Laborparametern während des Screenings • Analyse von systemischen anstatt von oralen Kortikosteroiden • European quality of life 5D scale (EQ-5D) wurde zum sekundären Endpunkt ernannt • Klarstellung, dass die Durchführung des CT-Scans obligatorisch ist, außer wenn die Zustimmung durch das lokale Ethikkomitee oder Institutional Review Board (IRB) versagt wurde • Intranasale Schleimlöser wurden zur Liste der in der Studie verbotenen Arzneimittel hinzugefügt, außer sie waren im Rahmen nasenendoskopischer Eingriffe angezeigt • Maßnahme im Rahmen der Studie können über eine Dauer von drei Tagen durchgeführt werden, solange der Zeitrahmen für die geplante Visite eingehalten werden • Sprachliche Anpassungen in Bezug auf die Sicherheit, männliche Geburtenkontrolle nicht länger notwendig • Notfalltherapie, die durch den Prüfarzt verschrieben wird, wird nicht durch Sanofi zur Verfügung gestellt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Patienten mit bilateralen Nasenpolypen trotz vorheriger Behandlung mit SCS innerhalb der letzten zwei Jahre und/oder einer medizinischen Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber SCS und/oder einer vorhergehenden Operation aufgrund von NP zum Zeitpunkt des Screenings (Visite 1, V1).</p> <p>Zusätzlich mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einen endoskopischen bilateralen NPS von mindestens 5 von maximal 8 aufweisen und für jede Nasenöffnung einen Score von mindestens 2 2. Folgende anhaltenden Symptome (für mindestens 8 Wochen vor V1) <ul style="list-style-type: none"> • Nasale Kongestion/Blockade/Obstruktion des Schweregrads moderat oder schwer (Score 2 oder 3) bei V1 und ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wöchentlicher mittlerer Score > 1 zum Zeitpunkt der Randomisierung (V2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein weiteres Symptom, wie z. B. Verlust des Geruchssinns oder Rhinorrhoe (anterior, posterior) <p>3. Unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten jünger als 18 Jahre 2. Patienten, die bereits vorher in Dupilumab-Studien behandelt wurden 3. Patienten, die folgende Wirkstoffe eingenommen haben: <ul style="list-style-type: none"> • Biologische Therapien/systemische Immunsuppressiva zur Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankung, primäre biliäre Zirrhose, systemischer Lupus erythematodes, multiple Sklerose, etc.) innerhalb der zwei Monate vor V1 oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten (was immer länger ist) • Einen experimentellen monoklonalen Antikörper (mAB) innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder – wenn unbekannt – innerhalb der 6 Monate vor V1 • Anti-Immunoglobulin E (IgE)-Therapie (Omalizumab) innerhalb der 130 Tage vor V1 • Leukotrien-Antagonisten/Modifizierer zum Zeitpunkt von V1, außer sie wurden mindestens für 30 Tage vor V1 kontinuierlich damit behandelt 4. Initiierung einer Allergen-Immuntherapie innerhalb der 3 Monate vor V1 oder der Plan eine solche Therapie zu beginnen oder eine Dosisveränderung innerhalb der Run-in- oder der randomisierten Behandlungsperiode 5. Patienten, die sich innerhalb der 6 Monate vor V1 einer intranasalen und/oder Nebenhöhlenoperationen (einschließlich einer Polypektomie) unterzogen haben 6. Patienten, die eine sino-nasale oder Nebenhöhlenoperation hatten, die die Struktur der lateralen Wand veränderte und so eine NPS-Erhebung verhinderte 7. Patienten mit Leiden oder Begleiterkrankungen, die eine Erhebung zu V1 oder des primären Endpunktes verhinderte. Dazu zählen: <ul style="list-style-type: none"> • Antrochoanal-Polypen • Eine Septumdeviation, die zumindest ein Nasenloch verschließt • Akute Sinusitis, nasale Infektion oder Infektion der oberen Atemwege • Anhaltende Rhinitis medicamentosa • Allergische granulomatöse Angiitis (Churg-Strauss-Syndrom), Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener Granulomatose), Young-Syndrom, Kartagener-Syndrom oder andere dyskinetische, ciliäre Syndrome, begleitende zystische Fibrose • Radiologischer Verdacht auf oder bestätigte invasive oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>expansive fungoide Rhinosinusitis</p> <p>8. Patienten mit bösartigen und gutartigen Tumoren in der Nasenhöhle (z. B. Papillom, Blutgeschwüre, usw.)</p> <p>9. Patienten mit forciertem Expirationsvolumen in einer Sekunde (FEV1) von 50 % oder weniger (des vorhergesagten Normalwertes)</p> <p>10. Patienten, die Begleitmedikation erhielten, die in der Studie verboten war</p> <p>11. Patient ist Prüfarzt, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Pharmazeut, Studienkoordinator, anderer Mitarbeiter oder ein Verwandter der o.g. und direkt involviert in die Durchführung des Studienprotokolls</p> <p>12. Nichteinhaltung der Begleittherapie bei V2 (< 80 %) oder jeglicher Zustand, der dem Patienten die Teilnahme an den Studienprozeduren oder das tägliche Ausfüllen des elektronischen Tagebuches verwehrt</p> <p>13. Patienten, die eine Kontraindikation oder Warnung des nationalen Labels für MFNS erfüllen</p> <p>14. Frauen, die schwanger sind, beabsichtigen schwanger zu werden oder stillen</p> <p>15. Frauen im gebärfähigen Alter, die folgendes nicht erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • negativen Serum-β-hCG-Test bei V1 <p>und entweder eines der folgenden Verhütungsmittel verwenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Orale, injizierte oder implantierte hormonelle Kontrazeptiva • Intrauterines Mittel mit Kupfer oder Progesteron • Barriere-Kontrazeptiv (Kondom, Diaphragma oder cervikale Kapsel) mit Spermizid <p>Oder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sterilisiert sind • Wahre Abstinenz praktizieren (periodische Abstinenz ist nicht zulässig) • Sich in der Menopause befinden (keine Regelblutung seit mindestens 12 aufeinanderfolgenden Monaten) <p>16. Diagnostizierte parasitäre Infektion; vermutete, oder hohes Risiko einer parasitären Infektion (außer die klinische und - falls notwendig - laborparametrische Analyse schließt eine aktive Infektion vor Randomisierung aus)</p> <p>17. Bekannte HIV-Infektion oder ein positiver HIV-Test zu V1</p> <p>18. Patienten mit Erkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie stören würden</p> <p>19. Patienten mit bestätigter oder angenommener Historie einer Immunsuppression, oder mit besonders häufigen oder wiederkehrenden Infektionen (nach Ermessen des Prüfarztes)</p> <p>20. Patienten mit aktiver Tuberkulose, unbehandelter oder unvollständig behandelter Tuberkulose oder anderer mykobakterieller Infektionen</p> <p>21. Nachweis einer akuten oder chronischen Infektion, die eine systemische Behandlung innerhalb der vier Wochen vor V1</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder der Run-in-Phase notwendig macht</p> <p>22. Impfung mit Lebendimpfstoffen innerhalb von vier Wochen vor V1 oder eine während der Studie geplante Impfung mit Lebendimpfstoffen</p> <p>23. Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung oder Patienten, die eine Immunsuppressionstherapie zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen bekommen oder Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes oder von Sanofi zur V1 aufgrund eines hohen Titors der Autoantikörper ein hohes Risiko auf eine entwickelnde Autoimmunerkrankung haben</p> <p>24. Historie einer malignen Erkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre vor V1. <u>Ausnahmen</u>: vollständig behandeltes in-situ-Karzinom der Zervix, vollständiges behandeltes und geheiltes nicht-metastasierendes Spindelzellkarzinom der Haut (squamös oder basal)</p> <p>25. Bekannter oder vermuteter Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch</p> <p>26. Patienten mit bekannter systemischer Hypersensitivität gegenüber jeglichem biologischen Wirkstoff</p> <p>27. Aktive Hepatitis oder Patienten mit positivem oder unklaren Hepatitis B-Befund oder Hepatitis C-Antikörpern bei V1</p> <p>28. Patienten mit klinisch-signifikanter/aktiver zugrundeliegender Erkrankung der Leber und Gallenblase oder einem ALT (Alaninaminotransferase)-Wert > 3 ULN (Upper Limit of Normal) bei V1</p> <p>29. Abnormale Laborwerte bei V1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreatinphosphokinase (CPK) > 10 ULN oder • Thrombozyten < 100.000 Zellen/mm³ oder • Eosinophile > 1500 Zellen/mm³. <p>30. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes nicht geeignet für die Studie sind, z. B. weil</p> <ul style="list-style-type: none"> • sie bestimmte Protokollbedingungen nicht einhalten können • sie keine Langzeit-Injektionen tolerieren • andere Bedingungen (geographisch, sozial, ...) die Studienteilnahme beschränken <p>31. Patienten, die vor Einschluss oder Randomisierung ihre schriftliche Einverständniserklärung zurückziehen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde weltweit in 13 Ländern (Bulgarien, Tschechien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Rumänien, Ukraine, Russland, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten) durchgeführt.</p> <p>An 67 von 79 Studienzentren wurde mindestens 1 Patient randomisiert.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Run-in-Phase (4 Wochen ± 3 Tage)</u></p> <p>Während der Run-in-Phase wurden Patienten ab V1 auf die Erhaltungstherapie mit MFNS eingestellt (zweimal täglich zwei Stöße à 50 µg in jede Nasenöffnung; entspricht 400 µg</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tagesdosis). Falls Patienten diese Tagesdosis nicht vertragen, war eine geringere Tagesdosis von 200 µg MFNS erlaubt.</p> <p><u>Randomisierte Behandlungsphase</u> (24 Wochen ± 3 Tage)</p> <p>Mit Start der Behandlungsphase wurden Patienten auf zwei Studienarme randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A: Dupilumab 300 mg s.c. (subkutan) (2 ml), alle zwei Wochen (Q2W) + INCS^b • B: Placebo s.c. (2 ml) Q2W + INCS^b <p>Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten weiterhin die in der Run-in-Phase bestimmte MFNS-Dosis, außer unerwünschte Ereignisse erforderten eine Dosisanpassung.</p> <p><u>Follow-up-Phase (24 Wochen ± 3 Tage)</u></p> <p>Die Follow-Up-Phase diente zur Erhebung weiterer Daten zur Pharmakokinetik (PK), Immunogenität, Sicherheit und Wirksamkeit, nachdem der Patient die Behandlungsphase beendet hat</p> <p><u>Notfalltherapie</u></p> <p>Während der Randomisierten Behandlungsphase sowie der Follow-Up-Phase, war folgende Notfallbehandlung nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nasenspülung mit Salzlösung und/oder systemische Antibiotika (bis zu zwei Wochen im Falle einer akuten Infektion) • Kurzzeitige Therapie mit OCS (Prednison oder Prednisolon) • NNH-OP zur Behandlung der NP <p><u>Patienten die Notfalltherapie mit Ausnahme einer NNH-OP</u> erhielten sollten die Studienmedikation fortsetzen, außer wenn der Prüfarzt entschied, dass die Studienmedikation abgesetzt werden sollte. Bevor ein Patient die SCS-Therapie begann, sollte er zu einer Untersuchung (einschließlich Endoskopie und Erfassung der Patient Reported Outcomes (PRO)) in das Studienzentrum kommen.</p> <p><u>Patienten, die sich während der Studie einer NNH-OP unterzogen</u>, erhielten nach der OP keine weitere Studienmedikation und wurden gebeten, die End of Treatment (EOT)-Untersuchungen sowie weitere im Protokoll spezifizierte Untersuchungen im Studienzentrum durchführen zu lassen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Ko-primäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Schweregrades von NC nach Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Änderung des Schweregrades des NPS nach Woche 24 im Vergleich zu Baseline <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Täglich erhobene krankheitsspezifische Symptome und Total Symptom Score (TSS) • University of Pennsylvania Smell Identification Test

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(UPSIT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tägliche Beurteilung der Verschlechterung/des Verlustes des Geruchssinns • Lund-Mackay-Score • Anteil der Patienten, die im Behandlungszeitraum eine Notfalltherapie erhalten haben oder bei denen eine Operation zur Behandlung der NP durchgeführt oder geplant wurde. • 22-Item Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) • Verschriebene Gesamtdosis an SCS und Dauer der SCS-Gabe im Rahmen der Rescue-Therapie. • Einstufung des Schweregrades der Rhinosinusitis anhand der Visuellen Analogskala (VAS) Rhinosinusitis • Bewertung des inspiratorischen nasalen Spitzenflusses (NPIF) • Asthma Control Fragebogen, 6-Fragen-Version (ACQ-6) bei Patienten mit komorbidem Asthma • European quality of life-5D (EQ-5D)-Fragebogen zur Lebensqualität • Short-Form-36 (SF-36)-Fragebogen zur Lebensqualität (nur zu V2 erhoben) <p><u>Exploratorische Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inanspruchnahme von Gesundheitsleitungen • SCS als Notfalltherapie für Nasenpolypen (Anteil der Patienten und Zeit bis zum ersten Ereignis) • Operation zur Behandlung der Nasenpolypen geplant oder durchgeführt (Anteil der Patienten und Zeit bis zum ersten Ereignis) • Veränderung des Symptomschweregrades Abnahme/Verlust des Geschmackssinns gegenüber Baseline. • SNOT-22 Items <ul style="list-style-type: none"> - Verminderter Geruchs-/Geschmackssinn - Probleme beim Einschlafen - Nächtliches Aufwachen - Kein erholsamer Schlaf - Müdigkeit beim Aufwachen - Erschöpfung - Verminderte Produktivität • Patientenberichtete Endpunkte (PRO), inklusive der HRQoL-Skala (Index-Score des EQ-5D-5L) • Pharmakodynamische Biomarker in Blut und Urin • Mikrobiom im Abstrich des Nasenschleims • DNA und Vollblut-RNA (optional genomisch) • FEV1, FVC und FEF 25-75 bei Patienten mit komorbidem Asthma • Die Wirksamkeitsendpunkte für die Subgruppe der Patienten, die im Jahr vor der Studie (V1) mit SCS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>behandelt wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spirometrie <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Laborparameter • Hepatitis-Screening • Schwangerschaftstest • Messung der Vitalzeichen • Körperliche Untersuchung • Elektrokardiogramm <p><u>Weitere Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der funktionalen Dupilumab-Konzentration und der Anti-Wirkstoff-Antikörper im Serum • Pharmakodynamik • Pharmakogenetik
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde so gewählt, dass anhand der zwei ko-primären Endpunkte (Änderungen in NC und NPS nach Woche 24) eine Charakterisierung der Differenz der Wirksamkeit zwischen Dupilumab und Placebo möglich war.</p> <p>Mit einer berechneten Fallzahl von 120 Patienten pro Studienarm betrug die kombinierte Power der beiden ko-primären Wirksamkeitsendpunkte mindestens 93 % für Dupilumab (300 mg Q2W) mit $\alpha = 0,05$ unter der Annahme, dass es zwischen den beiden Endpunkten zu keiner negativen Korrelation kommt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.</p> <p><u>Kriterien für vorzeitigen dauerhaften Therapieabbruch:</u></p> <p>Patienten mussten die Studie (d.h. jegliche Behandlung mit dem Prüfärzneimittel oder Maßnahme im Zusammenhang mit der Studie) in folgenden Fällen beenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch auf Wunsch des Patienten • nach Ermessen des Prüfärztes, wenn ein Verbleib in der Studie dem Patientenwohl schaden würde • OP aufgrund von NP (s. unten) • auf spezifischen Wunsch von Sanofi • im Falle einer kritische Protokollverletzung auf Wunsch des Prüfärztes oder Sanofi • jede vom Prüfärzt erbetene Entblindung der Randomisierungssequenz führte zu permanentem Therapieabbruch • anaphylaktische systemische allergische Reaktion, die in Zusammenhang mit dem Prüfärzneimittel steht und einer Behandlung bedarf • Diagnose einer malignen Erkrankung während der Studie; Ausnahmen: In-situ-Karzinom der Zervix der der Haut oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>squamöses oder Basalzellkarzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • jegliche opportunistische Infektion, wie Tuberkulose oder andere Infektion, deren Natur oder Verlauf einen immunsupprimierten Status nahelegt • Serum-ALT > 3 ULN und Bilirubin > 2 ULN • Serum-ALT > 5 ULN falls Baseline-ALT < 2 oder ALT > 8 ULN falls Baseline-ALT > 2 ULN <p><u>Therapieabbruch aufgrund von NNH-OP (Notfalltherapie)</u> Patienten, die sich während der Studie einer NNH-OP zur Behandlung der NP unterzogen, erhielten nach der OP keine weitere Studienmedikation und wurden gebeten, die End of Treatment (EOT)-Untersuchungen sowie weitere im Protokoll spezifizierte Untersuchungen im Studienzentrum durchführen zu lassen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, die die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten wurden zentral randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma und/oder NSAID-ERD (ja/nein) • NNH-OP in der Vergangenheit (ja/nein) • Land
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System (IVRS/IWRS)</p> <p>Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral von Sanofi bzw. einem dafür beauftragenden Dienstleister durchgeführt. Das Sanofi Clinical Supplies Team stellte die randomisierte Liste der Behandlungsnummern, der zuständige Biostatistiker das Randomisierungsschema für die zentrale Behandlungszuteilung zur Verfügung. Der Prüfarzt erhielt für jeden Patienten eine Behandlungsnummer mittels IVRS/IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Ja b) Ja c) Ja</p> <p>Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte und weiteres klinisches Personal waren verblindet.</p> <p>Jedes Behandlungs-Kit, bestehend aus vorgefüllten Spritzen mit entweder Dupilumab oder Placebo, war ununterscheidbar und mit einer Kit-Nummer beschriftet. Die randomisierte Liste der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kit-Nummern wurde von Sanofi erstellt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl Dupilumab als auch das Placebo wurden mit dem gleichen Volumen (2 ml) in identischen, vorgefüllten Glasspritzen verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Populationen</u></p> <p><u>ITT-Population:</u> Die ITT-Population beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert.</p> <p><u>Safety-Population:</u> Die Safety-Population beinhaltet alle Patienten, Patienten, die der Studienmedikation ausgesetzt waren, unabhängig von der verabreichten Menge. Auch Patienten, die ohne Randomisierung behandelt wurden, gehören zu dieser Population.</p> <p><u>Pharmakokinetik-Population:</u> Alle Patienten aus der Safety-Population, für die mindestens eine auswertbare funktionale Dupilumab-Konzentration vorliegt.</p> <p><u>Anti-Drug-Antibody (ADA)-Population:</u> Alle Patienten der Safety-Population, für die nach der ersten verabreichten Dosis mindestens ein auswertbares ADA-Ergebnis vorlag.</p> <p><u>Ko-primäre Endpunkte</u> Die beiden ko-primären Endpunkt wurde mittels einer Hybrid-Methode aus Worst Observation Carried Forward (WOCF) und multipler Imputation (MI) analysiert. Daten, die nach dem Behandlungsabbruch erhoben wurden, wurden in die Analyse inkludiert. Die imputierten, komplettierten Daten wurden mittels eines ANCOVA-Modells und anhand der Baseline-Werte, des Behandlungsarms, Asthma/NSAID-ERD-Status, NNH-OP in der Vergangenheit und Region als Kovariaten analysiert. Es wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen unter Anwendung unterschiedlicher Ersetzungsstrategien durchgeführt.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u> Die Änderungen gegenüber der Baseline für den LMK, den TSS den UPSIT, den täglichen Verlust des Geruchssinns und den SNOT-22 wurde für beide Studienarme mit dem oben beschriebenen Hybrid-Modell analysiert. Der Anteil der Patienten, die eine Notfalltherapie benötigten, wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells analysiert. Die Änderung des FEV₁-Wertes gegenüber der Baseline für Asthmapatienten nach Woche 24 wurde anhand der gepoolten Daten aus den Studien SINUS 24 und SINUS 52 und mit dem oben beschriebenen Hybrid-Modell analysiert.</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Beschreibung mittels deskriptiver Statistik. <u>Laborparameter</u> Zusammenfassende Statistiken wurden für alle Laborparameter bei jeder Visite berechnet. <u>Vitalwerte und Elektrokardiogramme</u> Zusammenfassende Statistiken wurden für alle Vitalwerte bei jeder Visite berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen für die beiden ko-primären Endpunkte NC und NPS</u> <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Region • Gebiet • Rasse • Ethnie • Baseline-Gewicht • Baseline-BMI • Vorherige NNH-OP • Komorbides Asthma • NSAID-ERD • Einnahme von SCS in den vergangenen zwei Jahren
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	<u>A: Dupilumab (300 mg, Q2W) + INCS^b</u> a) 143 b) 142 c) 143 <u>B: Placebo (Q2W) + INCS^b</u> a) 133 b) 133 c) 133
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Studienbeginn</u> Der erste Patient wurde am 05.12.2016 in die Studie eingeschlossen (first patient enrolled). <u>Studienende</u> Der letzte Patient hat die Studie am 05.07.2018 beendet (last patient last treatment).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010. b: Mometasonfuroat INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; NNH-OP: Nasennebenhöhlenoperation; ITT: Intention to treat; ULN: Upper limit of normal		

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

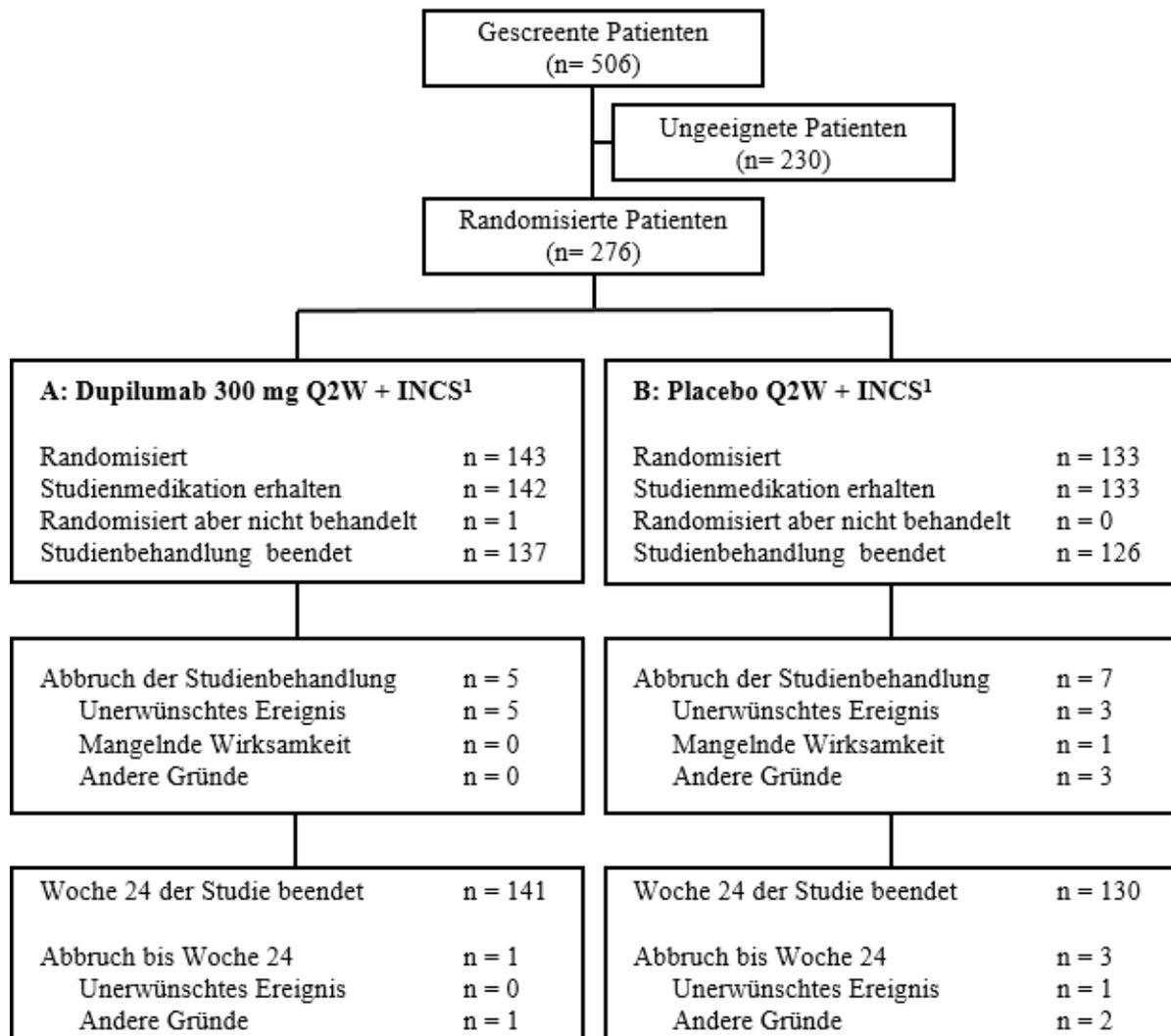


Abbildung 4-79: CONSORT-Flow-Chart für die Studie SINUS-24

1: Mometasonfuroat; INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SINUS-52

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Studienziel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von 300 mg Dupilumab alle zwei Wochen (Q2W) zusätzlich zu einer Erhaltungstherapie mit intranasalem Mometasonfuroat (MFNS) in Bezug auf die Reduzierung des Schweregrades von nasaler Kongestion/Obstruktion (NC) sowie des endoskopischen Nasenpolypenscores (NPS) bei Patienten mit bilateralen Nasenpolypen. In Japan wurde zusätzlich die Reduzierung der CT-Scan-Trübung der Nasennebenhöhlen als ko-primärer Endpunkt erhoben <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Dupilumab auf die Verbesserung im Total Symptom Scores (TSS) • Untersuchung der Wirksamkeit von Dupilumab auf die Verbesserung des Geruchssinnes • Untersuchung der Wirksamkeit von Dupilumab auf die Reduzierung der CT-Scan-Trübung der Nasennebenhöhlen (in Japan ko-primärer Endpunkt) • Untersuchung des Vermögens von Dupilumab, den Anteil von Patienten zu reduzieren, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) oder eine Operation zur Behandlung der Nasenpolypen benötigen • Untersuchung des Effekts von Dupilumab auf patientenberichtete Endpunkte (patient-reported outcomes (PROs)) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life (HRQoL)) • Untersuchung der Wirksamkeit von Dupilumab 300 mg Q2W bis Woche 52 • Untersuchung der Wirksamkeit von Dupilumab 300 mg Q2W bis Woche 24, gefolgt von 300 mg alle vier Wochen (Q4W) bis Woche 52 • Untersuchung des Effekts von Dupilumab in den Subgruppen der Patienten mit vorhergehender Operation und gleichzeitig auftretendem Asthma einschließlich Analgetika-Intoleranzsyndrom (Nonsteroidal anti-inflammatory drug ex-acerbated respiratory disease, NSAID-ERD) • Untersuchung der Sicherheit von Dupilumab in Patienten mit bilateralen Nasenpolypen. • Untersuchung funktionaler Dupilumab-Konzentrationen (systemische Exposition) und der Inzidenz von therapiebedingten Anti-Wirkstoff-Antikörpern (ADA)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive	SINUS-52 ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte (1:1:1), doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, parallele Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilungsverhältnis	zur Untersuchung einer zwei- bzw. vierwöchentlichen Dupilumab-Dosis von 300 mg bei Patienten mit bilateralen Nasenpolypen und einer zeitgleichen Erhaltungstherapie mit intranasalen Kortikosteroiden (INCS).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Zum 17.05.2017 wurde ein Addendum zum Studienprotokoll mit folgenden relevanten Änderungen verfasst</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sprachliche Anpassungen zum frühzeitigen Studienabbruch • Wiederholtes Testen von dynamischen Laborparametern während des Screenings erlaubt • Präzisierung, dass die Analyse von systemischen Kortikosteroiden (SCS) alle SCS abdeckt, nicht nur orale Kortikosteroide (OCS) • Klarstellung, dass die Durchführung des CT-Scans obligatorisch ist, außer wenn die Zustimmung durch das lokale Ethikkomitee oder Institutional Review Board (IRB) versagt wurde • Intranasale Schleimlöser wurden zur Liste der in der Studie verbotenen Arzneimittel hinzugefügt, außer sie waren im Rahmen nasenendoskopischer Eingriffe angezeigt. • Maßnahmen im Rahmen der Studie können über eine Dauer von drei Tagen durchgeführt werden, solange der Zeitrahmen für die geplante Visite eingehalten wird. • Sprachliche Anpassungen in Bezug auf die Sicherheit, männliche Geburtenkontrolle nicht länger notwendig. • Korrektur von typographischen und anderen kleinen Fehlern.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Patienten mit bilateralen Nasenpolypen trotz vorheriger Behandlung mit SCS zu jeglichem Zeitpunkt innerhalb der letzten zwei Jahre und/oder einer medizinischen Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber SCS und/oder einer vorhergehenden Operation aufgrund von NP zum Zeitpunkt des Screenings (Visite 1, V1).</p> <p>Zusätzlich mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einen endoskopischen bilateralen NPS von mindestens 5 von maximal 8 aufweisen und für jede Nasenöffnung einen Score von mindestens 2 2. Folgende anhaltenden Symptome (für mindestens 8 Wochen vor V1) <ul style="list-style-type: none"> • Nasale Kongestion/Blockade/Obstruktion des Schweregrads moderat oder schwer (Score 2 oder 3) bei V1 und ein wöchentlicher mittlerer Score > 1 zum Zeitpunkt der Randomisierung (V2) • Ein weiteres Symptom, wie z. B. Verlust des Geruchssinns oder Rhinorrhoe (anterior, posterior). 3. unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung <p><u>Ausschlusskriterien</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten jünger als 18 Jahre 2. Patienten, die bereits vorher in Dupilumab-Studien behandelt wurden 3. Patienten, die folgende Wirkstoffe eingenommen haben: <ul style="list-style-type: none"> • Biologische Therapien/systemische Immunsuppressiva zur Behandlung von inflammatorischen Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankung, primäre biliäre Zirrhose, systemischer Lupus erythematodes, multiple Sklerose, etc.) innerhalb der zwei Monate vor V1 oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten (was immer länger ist) • Einen experimentellen monoklonalen Antikörper (mAB) innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder – wenn unbekannt – innerhalb der 6 Monate vor V1 • Anti-Immunglobulin E (IgE)-Therapie (Omalizumab) innerhalb der 130 Tage vor V1 • Leukotrien-Antagonisten/Modifizierer zum Zeitpunkt von V1, außer sie wurden mindestens für 30 Tage vor V1 kontinuierlich damit behandelt. 4. Initiierung einer Allergen-Immuntherapie innerhalb der 3 Monate vor V1 oder der Plan eine solche Therapie zu beginnen oder eine Dosisveränderung innerhalb der Run-in- oder der randomisierten Behandlungsperiode. 5. Patienten, die sich innerhalb der 6 Monate vor V1 einer intranasalen und/oder Nebenhöhlenoperationen (einschließlich einer Polypektomie) unterzogen haben. 6. Patienten, die eine sino-nasale oder Nebenhöhlenoperation hatten, die die Struktur der lateralen Wand veränderte und so eine NPS-Erhebung verhinderte. 7. Patienten mit Leiden oder Begleiterkrankungen, die eine Erhebung zu V1 oder des primären Endpunktes verhinderte. Dazu zählen: <ul style="list-style-type: none"> • Antrochoanal-Polypen • Eine Septumdeviation, die die zumindest ein Nasenloch verschließt • Akute Sinusitis, nasale Infektion oder Infektion der oberen Atemwege • Anhaltende Rhinitis medicamentosa. • Allergische granulomatöse Angiitis (Churg-Strauss-Syndrom), Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener Granulomatose), Young-Syndrom, Kartagener-Syndrom oder andere dyskinetische, ciliäre Syndrome, begleitende zystische Fibrose • Radiologischer Verdacht auf oder bestätigte invasive oder expansive fungoide Rhinosinusitis 8. Patienten mit bösartigen und gutartigen Tumoren in der Nasenhöhle (z. B. Papillom, Blutgeschwüre, usw.) 9. Patienten mit forciertem Expirationsvolumen in einer Sekunde (FEV1) von 50 % oder weniger (des vorhergesagten Normalwertes) 10. Patienten, die Begleitmedikation erhielten, die in der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie verboten war</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. Patient ist Prüfarzt, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Pharmazeut, Studienkoordinator, anderer Mitarbeiter oder ein Verwandter der o.g. und direkt involviert in die Durchführung des Studienprotokolls. 12. Nichteinhaltung der Begleittherapie bei V2 (< 80 %) oder jeglicher Zustand, der dem Patienten die Teilnahme an den Studienprozeduren oder das tägliche Ausfüllen des elektronischen Tagebuches verwehrt 13. Patienten, die eine Kontraindikation oder Warnung des nationalen Labels für MFNS erfüllen 14. Frauen, die schwanger sind, beabsichtigen schwanger zu werden oder stillen 15. Frauen im gebärfähigen Alter, die keinen negativen Serum-β-hCG-Test bei V1 aufweisen und nicht eines der folgenden Verhütungsmittel verwenden <ul style="list-style-type: none"> • Orale, injizierte oder implantierte hormonelle Kontrazeptiva • Intrauterines Mittel mit Kupfer oder Progesteron • Barriere-Kontrazeptiv (Kondom, Diaphragma oder cervikale Kapsel) mit Spermizid <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • sterilisiert sind. • wahre Abstinenz praktizieren (periodische Abstinenz ist nicht zulässig) • sich in der Menopause befinden (keine Regelblutung seit mindestens 12 aufeinanderfolgenden Monaten). <ol style="list-style-type: none"> 16. Diagnostizierte parasitäre Infektion; vermutete, oder hohes Risiko einer parasitären Infektion (außer die klinische und - falls notwendig - laborparametrische Analyse schließt eine aktive Infektion vor Randomisierung aus). 17. Bekannte HIV-Infektion oder ein positiver HIV-Test zu V1. 18. Patienten mit Erkrankungen, die nach Ermessen des Prüfarztes die Teilnahme an der Studie stören würden. 19. Patienten mit bestätigter oder angenommener Historie einer Immunsuppression, oder mit besonders häufigen oder wiederkehrenden Infektionen (nach Ermessen des Prüfarztes). 20. Patienten mit aktiver Tuberkulose, unbehandelter oder unvollständig behandelter Tuberkulose oder anderer mykobakterieller Infektionen. 21. Nachweis einer akuten oder chronischen Infektion, die eine systemische Behandlung innerhalb der vier Wochen vor V1 oder der Run-in-Phase notwendig macht. 22. Impfung mit Lebendimpfstoffen innerhalb von vier Wochen vor V1 oder eine während der Studie geplante Impfung mit Lebendimpfstoffen. 23. Patienten mit aktiver Autoimmunerkrankung oder Patienten, die eine Immunsuppressionstherapie zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung von Autoimmunerkrankungen bekommen oder Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes oder von Sanofi zur V1 aufgrund eines hohen Titers der Autoantikörper ein hohes Risiko auf eine entwickelnde Autoimmunerkrankung haben.</p> <p>24. Historie einer malignen Erkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre vor V1. <u>Ausnahmen:</u> vollständig behandeltes in-situ-Karzinom der Zervix, vollständiges behandeltes und geheiltes nicht-metastasierendes Spindelzellkarzinom der Haut (squamös oder basal).</p> <p>25. Bekannter oder vermuteter Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch.</p> <p>26. Patienten mit bekannter systemischer Hypersensitivität gegenüber jeglichem biologischen Wirkstoff.</p> <p>27. Aktive Hepatitis oder Patienten mit positivem oder unklaren Hepatitis B-Befund oder Hepatitis C-Antikörpern bei V1.</p> <p>28. Patienten mit klinisch-signifikanter/aktiver zugrundeliegender Erkrankung der Leber und Gallenblase oder einem ALT (Alaninaminotransferase)-Wert > 3 ULN (Upper Limit of Normal) bei V1.</p> <p>29. Abnormale Laborwerte bei V1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreatinphosphokinase (CPK) > 10 ULN oder • Thrombozyten < 100.000 Zellen/mm³ oder • Eosinophile > 1500 Zellen/mm³. <p>30. Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes nicht geeignet für die Studie sind, z. B. weil</p> <ul style="list-style-type: none"> • sie bestimmte Protokollbedingungen nicht einhalten können. • sie keine Langzeit-Injektionen tolerieren. • andere Bedingungen (geographisch, sozial, ...) die Studienteilnahme beschränken. <p>31. Patienten, die vor Einschluss oder Randomisierung ihre schriftliche Einverständniserklärung zurückziehen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde weltweit in 14 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Kanada, Chile, Israel, Mexiko, Portugal, Russland, Spanien, Schweden, Türkei, Japan, USA) durchgeführt.</p> <p>An 117 von 119 Studienzentren wurde mindestens 1 Patient randomisiert.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Run-in-Phase (4 Wochen ± 3 Tage)</u></p> <p>Während der Run-in-Phase wurden Patienten ab V1 auf die Erhaltungstherapie mit MFNS eingestellt (zweimal täglich zwei Stöße à 50 µg in jede Nasenöffnung; entspricht 400 µg Tagesdosis). Falls Patienten diese Tagesdosis nicht vertrugen, war eine geringere Tagesdosis von 200 µg MFNS erlaubt.</p> <p><u>Behandlungsphase (52 Wochen ± 3 Tage)</u></p> <p>Mit Start der Behandlungsphase wurden Patienten auf drei Studienarme randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A: Dupilumab 300 mg subkutan (s.c.) (2 ml), alle zwei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wochen (Q2W) + INCS^b bis Woche 52</p> <ul style="list-style-type: none"> • B: Dupilumab 300 mg s.c. (2 ml) Q2W bis Woche 24, dann Wechsel zu Dupilumab 300 mg s.c. (2 ml), alle vier Wochen (Q4W) + INCS¹ bis Woche 52 • C: Placebo s.c. (2 ml) Q2W+ INCS^b bis Woche 52. <p>Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten in allen Studienarmen weiterhin die in der Run-in-Phase bestimmte MFNS-Dosis, außer unerwünschte Ereignisse erforderten eine Dosisanpassung.</p> <p><u>Follow-up-Phase (12 Wochen ± 3 Tage)</u></p> <p>Die Follow-Up-Phase diente zur Erhebung weiterer Daten zur Pharmakokinetik (PK), Immunogenität, Sicherheit und Wirksamkeit, nachdem der Patient die Behandlungsphase beendet hat</p> <p><u>Notfalltherapie</u></p> <p>Während der Randomisierten Behandlungsphase sowie der Follow-Up-Phase, war folgende Notfallbehandlung nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nasenspülung mit Salzlösung und/oder systemische Antibiotika (bis zu zwei Wochen im Falle einer akuten Infektion) • Kurzzeitige Therapie mit OCS (Prednison oder Prednisolon) • NNH-OP zur Behandlung der NP <p><u>Patienten die Notfalltherapie mit Ausnahme einer NNH-OP</u> erhielten sollten die Studienmedikation fortsetzen, außer wenn der Prüfarzt entschied, dass die Studienmedikation abgesetzt werden sollte. Bevor ein Patient die SCS-Therapie begann, sollte er zu einer Untersuchung (einschließlich Endoskopie und Erfassung der Patient Reported Outcomes (PRO)) in das Studienzentrum kommen.</p> <p><u>Patienten, die sich während der Studie einer NNH-OP unterzogen</u>, erhielten nach der OP keine weitere Studienmedikation und wurden gebeten, die End of Treatment (EOT)-Untersuchungen sowie weitere im Protokoll spezifizierte Untersuchungen im Studienzentrum durchführen zu lassen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Ko-Primäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Schweregrades von NC nach Woche 24 im Vergleich zu Baseline • Änderung des Schweregrades des NPS nach Woche 24 im Vergleich zu Baseline <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Täglich erhobene krankheitsspezifische Symptome und Total Symptom Score (TSS) • University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) • Tägliche Beurteilung der Abnahme/des Verlustes des Geruchssinnes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Lund-Mackay-Score (LMK) • Anteil der Patienten, die im Behandlungszeitraum eine Notfalltherapie mit systemischen Kortikosteroiden (SCS) erhalten haben oder bei denen eine Operation zur Behandlung der Nasenpolypen durchgeführt oder geplant wurde. • 22-Item Sino-nasal Outcome Test (SNOT-22) • Verschriebene Gesamtdosis an SCS und Dauer der SCS-Gabe im Rahmen der Rescue-Therapie. • Einstufung des Schweregrades der Rhinosinusitis anhand der Visuellen Analogskala (VAS) Rhinosinusitis • Bewertung des inspiratorischen nasalen Spitzenflusses (NPIF) • Asthma Control Fragebogen, 6-Fragen-Version (ACQ-6) bei Patienten mit komorbidem Asthma • European quality of life-5D (EQ-5D)-Fragebogen zur Lebensqualität • Short-Form-36 (SF-36)-Fragebogen zur Lebensqualität (nur zu V2 erhoben) <p><u>Exploratorische Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen • SCS als Notfalltherapie für Nasenpolypen (Anteil der Patienten und Zeit bis zum ersten Ereignis) • Operation zur Behandlung der Nasenpolypen geplant oder durchgeführt (Anteil der Patienten und Zeit bis zum ersten Ereignis) • Veränderung des Symptomschweregrades Abnahme/Verlust des Geschmackssinns gegenüber Baseline. • SNOT-22 Items <ul style="list-style-type: none"> - Verminderter Geruchs-/Geschmackssinn - Probleme beim Einschlafen - Nächtliches Aufwachen - Kein erholsamer Schlaf - Müdigkeit beim Aufwachen - Erschöpfung - Verminderte Produktivität • Patientenberichtete Endpunkte (PRO), einschließlich der HRQoL-Skala (Index-Score des EQ5D-5L) • Pharmakodynamische Biomarker in Blut und Urin • Mikrobiom im Abstrich des Nasenschleims • DNA und Vollblut-RNA (optional genomisch) • FEV1, FVC und FEF 25-75 bei Patienten mit komorbidem Asthma • Die Wirksamkeitsendpunkte für die Subgruppe der Patienten, die im Jahr vor der Studie (V1) mit SCS behandelt wurden • Spirometrie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Sicherheitsendpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Laborparameter • Hepatitis-Screening • Schwangerschaftstest • Messung der Vitalzeichen • Körperliche Untersuchung • Elektrokardiogramm <u>Weitere Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der funktionalen Dupilumab-Konzentration und der Anti-Wirkstoff-Antikörper im Serum • Pharmakodynamik • Pharmakogenetik
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht geändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde so gewählt, dass anhand der zwei ko-primären Endpunkte (Änderungen in NC und NPS nach Woche 24) eine Charakterisierung der Differenz der Wirksamkeit zwischen Dupilumab Q2W2w (gepoolte Studienarme A und B) und Placebo möglich war.</p> <p>Mit einer berechneten Fallzahl von 240 Patienten in den gepoolten Dupilumab-Studienarmen betrug die kombinierte Power der beiden ko-primären Effizienzendpunkte mindestens 98 % für Dupilumab (300 mg, Q2W) mit $\alpha = 0,05$ unter der Annahme, dass es zwischen den beiden Endpunkten zu keiner negativen Korrelation kommt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden keine Zwischenanalysen geplant oder durchgeführt.</p> <p><u>Kriterien für vorzeitigen dauerhaften Therapieabbruch:</u></p> <p>Patienten mussten die Studie (d.h. jegliche Behandlung mit dem Prüfpräparat oder Maßnahme im Zusammenhang mit der Studie) in folgenden Fällen beenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbruch auf Wunsch des Patienten • nach Ermessen des Prüfarztes, wenn ein Verbleib in der Studie dem Patientenwohl schaden würde • OP aufgrund von OP (s. unten) • auf spezifischen Wunsch von Sanofi • im Falle einer kritischen Protokollverletzung auf Wunsch des Prüfarztes oder Sanofi • jede vom Prüfarzt erbetene Entblindung der Randomisierungssequenz führte zu permanentem Therapieabbruch • anaphylaktische systemische allergische Reaktion, die in Zusammenhang mit dem Prüfpräparat steht und einer Behandlung bedarf • Diagnose einer malignen Erkrankung während der Studie; Ausnahmen: In-situ-Karzinom der Zervix der der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Haut oder squamöses oder Basalzellkarzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • jegliche opportunistische Infektion, wie Tuberkulose oder andere Infektion, deren Natur oder Verlauf einen immunsupprimierten Status nahelegt • Serum-ALT > 3 ULN und Bilirubin > 2 ULN • Serum ALT > 5 ULN falls Baseline-ALT < 2 oder ALT > 8 ULN falls Baseline-ALT > 2 ULN <p><u>Therapieabbruch aufgrund von NNH-OP (Notfalltherapie)</u> Patienten, die sich während der Studie einer NNH-OP unterzogen, erhielten nach der OP keine weitere Studienmedikation und wurden gebeten, die End of Treatment (EOT)-Untersuchungen sowie weitere im Protokoll spezifizierte Untersuchungen im Studienzentrum durchführen zu lassen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, die die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten wurden zentral randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1</p> <p><u>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Asthma und/oder NSAID-ERD (ja/nein) • NNH-OP in der Vergangenheit (ja/nein) • Land
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System (IVRS/IWRS)</p> <p>Eine Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral von Sanofi durchgeführt. Das Sanofi Clinical Supplies Team stellte die randomisierte Liste der Behandlungsnummern, der zuständige Biostatistiker das Randomisierungsschema für die zentrale Behandlungszuteilung zur Verfügung. Der Prüfarzt erhielt für jeden Patienten eine Behandlungsnummer mittels IVRS/IWRS
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Ja b) Ja c) Ja</p> <p>Sowohl die Patienten als auch die Prüfarzte und weiteres klinisches Personal waren verblindet.</p> <p>Jedes Behandlungs-Kit, bestehend aus vorgefüllten Spritzen mit entweder Dupilumab oder Placebo, war ununterscheidbar und mit einer Kit-Nummer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Sowohl Dupilumab als auch das Placebo wurden mit dem gleichen Volumen (2 ml) in identischen, vorgefüllten Glasspritzen zur Verfügung gestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Populationen</u></p> <p><u>ITT-Population:</u> Die ITT-Population beinhaltet alle Patienten, die randomisiert wurden. Diese werden entsprechend der randomisierten Gruppe analysiert.</p> <p><u>Safety-Population:</u> Die Safety-Population beinhaltet alle Patienten, Patienten, die der Studienmedikation ausgesetzt waren, unabhängig von der verabreichten Menge. Auch Patienten, die ohne Randomisierung behandelt wurden, gehören zu dieser Population.</p> <p><u>Pharmakokinetik-Population:</u> Alle Patienten aus der Safety-Population, für die mindestens eine auswertbare funktionale Dupilumab-Konzentration vorliegt.</p> <p><u>Anti-Drug-Antibody (ADA)-Population:</u> Alle Patienten der Safety-Population, für die nach der ersten verabreichten Dosis mindestens ein auswertbares ADA-Ergebnis vorlag.</p> <p><u>Ko-primäre Endpunkte</u> Jeder ko-primäre Endpunkt wurde mittels einer Hybrid-Methode aus Worst Observation Carried Forward (WOCF) und Multipler Imputation (MI) analysiert. Daten, die nach dem Behandlungsabbruch erhoben wurden, wurden in die Analyse inkludiert. Die imputierten, komplettierten Daten wurden mittels eines ANCOVA-Modells mit Baselinewert, Behandlungsarm, Asthma/NSAID-ERD (ja; nein), NNH-OP in der Vergangenheit (ja; nein) und Region (gepoolte Länder) als Kovariablen analysiert. Es wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen unter Anwendung unterschiedlicher Ersetzungsstrategien durchgeführt.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u> Die Änderungen gegenüber der Baseline für den LMK, den TSS den UPSIT, den täglichen Verlust des Geruchssinns und den SNOT-22 wurde für beide Studienarme mit dem oben beschriebenen Hybrid-Modell analysiert. Der Anteil der Patienten, die eine Notfalltherapie benötigten, wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells analysiert. Die Änderung des FEV₁-Wertes gegenüber der Baseline für Asthmapatienten nach Woche 24 wurde anhand der gepoolten Daten aus den Studien SINUS 24 und SINUS 52 und mit dem oben beschriebenen Hybrid-Modell analysiert.</p> <p><u>Sicherheitsendpunkte</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Beschreibung mittels deskriptiver Statistik. <u>Laborparameter</u> Zusammenfassende Statistiken wurden für alle Laborparameter bei jeder Visite berechnet. <u>Vitalwerte und Elektrokardiogramme</u> Zusammenfassende Statistiken wurden für alle Vitalwerte bei jeder Visite berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen für die beiden ko-primären Endpunkte NC und NPS</u> <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Region • Gebiet • Rasse • Ethnie • Baseline-Gewicht • Baseline-BMI • Vorherige NNH-OP • Komorbides Asthma • NSAID-ERD • Einnahme von SCS in den vergangenen zwei Jahren
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	<u>A: Dupilumab 300 mg Q2W + INCS^b</u> a) 150 b) 150 c) 150 <u>B: Dupilumab 300 mg, Q2W/Q4W + INCS^b</u> a) 145 b) 145 c) 145 <u>C: Placebo Q2W + INCS^b</u> a) 153 b) 152 c) 153
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Studienbeginn</u> Der erste Patient wurde am 28.11.2016 in die Studie eingeschlossen (first patient enrolled). <u>Studienende</u> Der letzte Patient hat die Studie am 29.08.2018 beendet (last patient last treatment).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010. b: Mometasonfuroat INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen;		

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

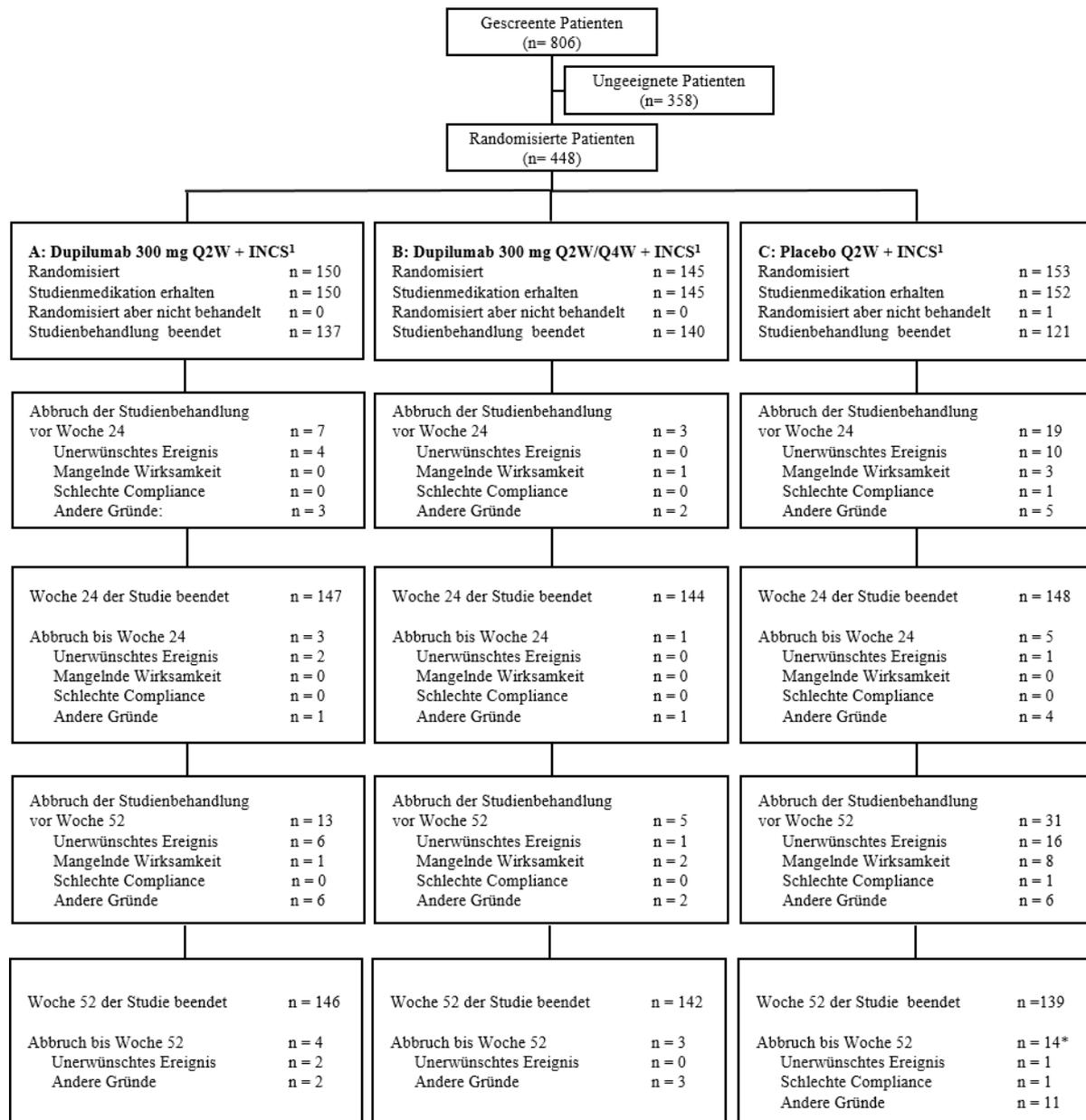


Abbildung 4-80: CONSORT-Flow-Chart für die Studie SINUS-52

1: Mometasonfuroat; INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; Q4W: Einmal alle vier Wochen; *Ein Patient in der Placebogruppe hat die Studie an Tag 362 und damit vor Woche 52 beendet, für diesen Patienten wurde kein Grund für die vorzeitige Beendigung der Studie angegeben.

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 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SINUS-24

Studie: SINUS-24 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report A randomized, 24-week treatment, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of dupilumab 300 mg every other week, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids STUDY NUMBER: EFC14146 Report Date: 11-Dec-2018	CSR
Clinical trial Protocol A randomized, 24-week treatment, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of dupilumab 300 mg every other week, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intranasal corticosteroids STUDY NUMBER: EFC14146 Report Date: 04-Aug-2016	CTP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Bei der Studie SINUS-24 handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja** **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Nasale Kongestion/Obstruktion (NC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Rhinorrhoe (anterior/posterior)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Total Symptom Score (TSS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: SNOT-22**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Verlust des Geschmackssinns**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Nasenpolypenscore (NPS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Zur Analyse wurde die Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Zur Analyse wurde die Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Zur Analyse wurde die Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Zur Analyse wurde die Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SINUS-52

Studie: SINUS-52 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report A randomized, double-blind, 52-week, placebo controlled efficacy and safety study of dupilumab, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intra-nasal corticosteroids STUDY NUMBER: EFC14280 Report Date: 10-Dec-2018	CSR
Clinical Study Report Addendum A randomized, double-blind, 52-week, placebo controlled efficacy and safety study of dupilumab, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intra-nasal corticosteroids STUDY NUMBER: EFC14280 Report Date: 13-May-2019	CSR Addendum
Clinical Trial Protocol A randomized, double-blind, 52-week, placebo controlled efficacy and safety study of dupilumab, in patients with bilateral nasal polyposis on a background therapy with intra-nasal corticosteroids Date: 18-Jul-2016	CTP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie SINUS-52 handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja unklar 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:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es können keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Nasale Kongestion/Obstruktion (NC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Rhinorrhoe (anterior/posterior)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Total Symptom Score (TSS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: SNOT-22**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Nasenpolypenscore (NPS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Zur Analyse wurde die Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Zur Analyse wurde die Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Zur Analyse wurde die Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten sowie die behandelnden Personen gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten über die gesamte Studiendauer hinweg verblindet waren. Die Randomisierung erfolgte zentral sowie unabhängig und die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch ein Interactive Voice Response System (IVRS) bzw. durch ein Interactive Web Response System (IWRS) sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet und es fand eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips statt. Zur Analyse wurde die Safety-Population ausgewertet, welche alle randomisierten Patienten beinhaltet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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:

Anhang 4-G: Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse für die einzelnen Items des SNOT-22

SNOT-22 Item 1: Drang zum Schnäuzen

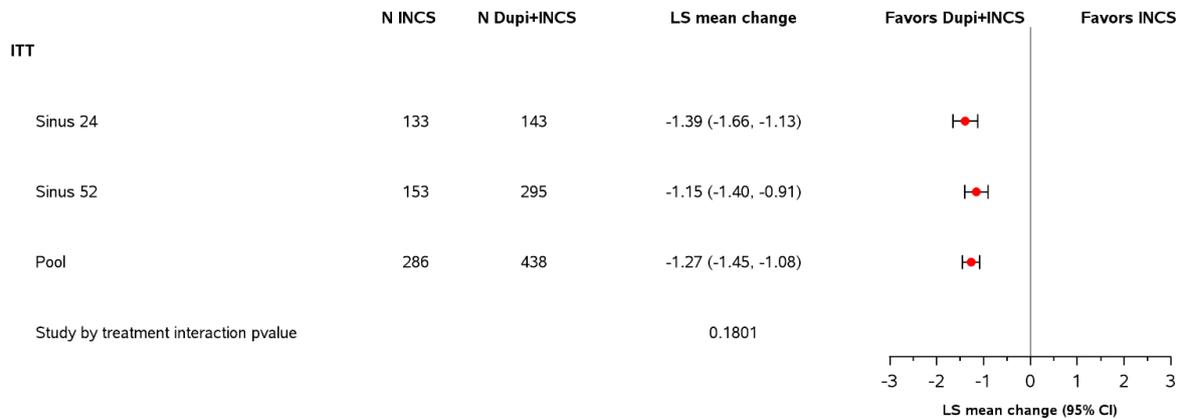


Abbildung 4-81: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Items Drang zum Schnäuzen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

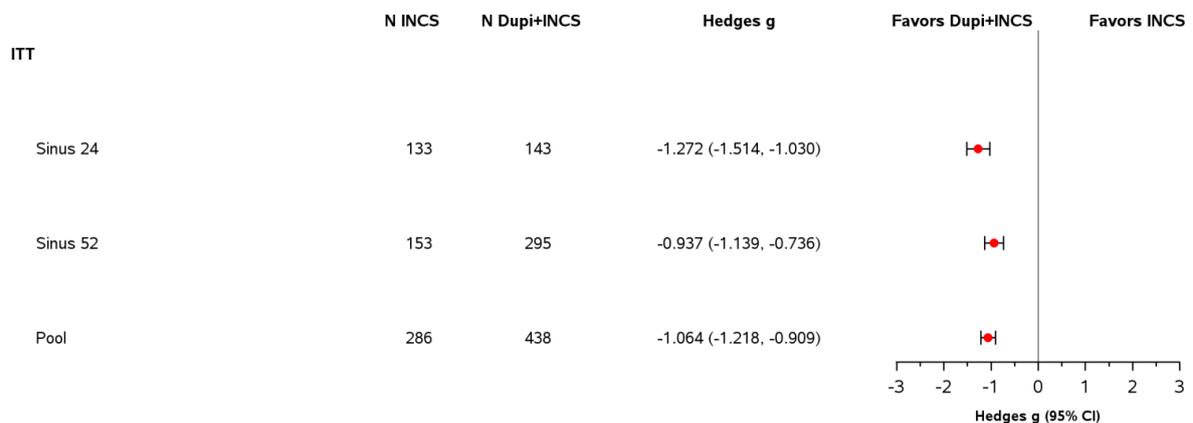


Abbildung 4-82: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Items Drang zum Schnäuzen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

SNOT-22 Item 2: Verstopfte Nase

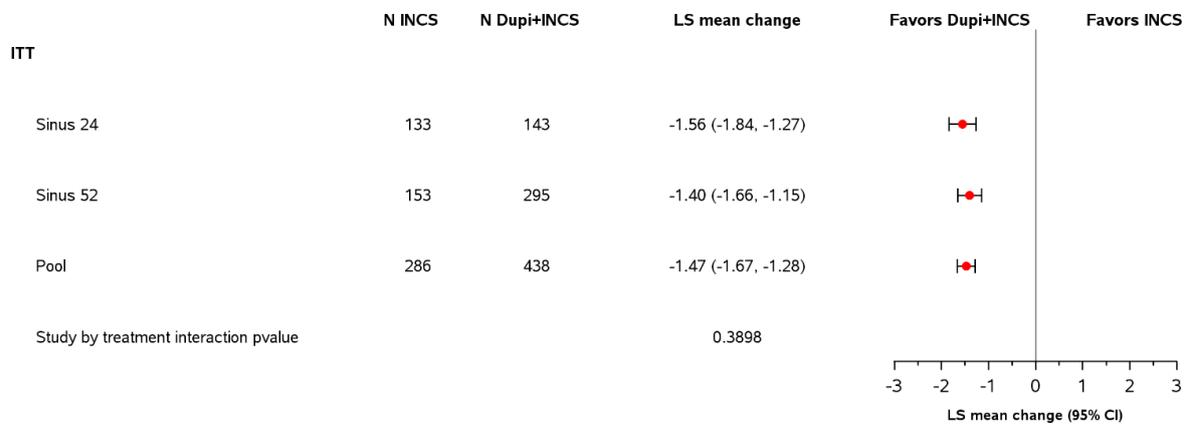


Abbildung 4-83: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Items Verstopfte Nase in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

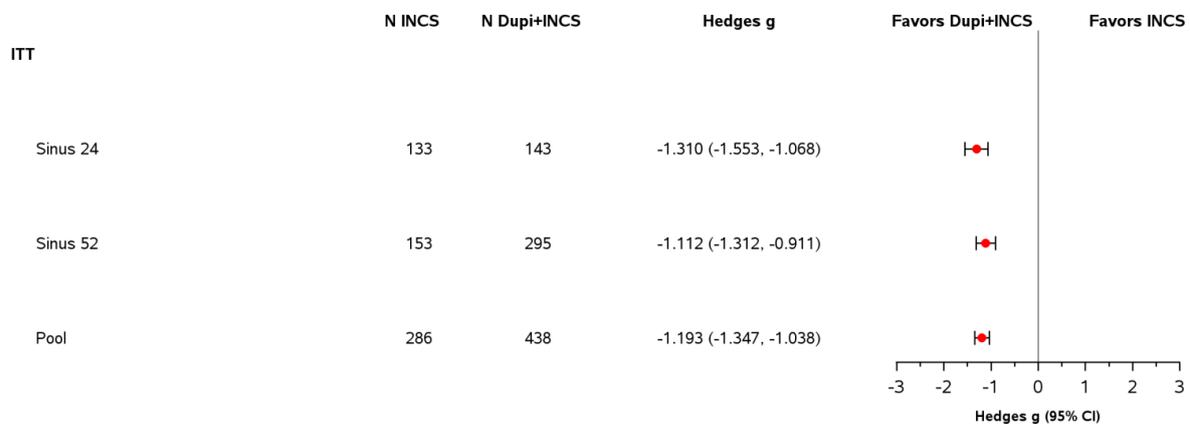


Abbildung 4-84: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Items Verstopfte Nase in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges‘ g)

SNOT-22 Item 3: Niesen

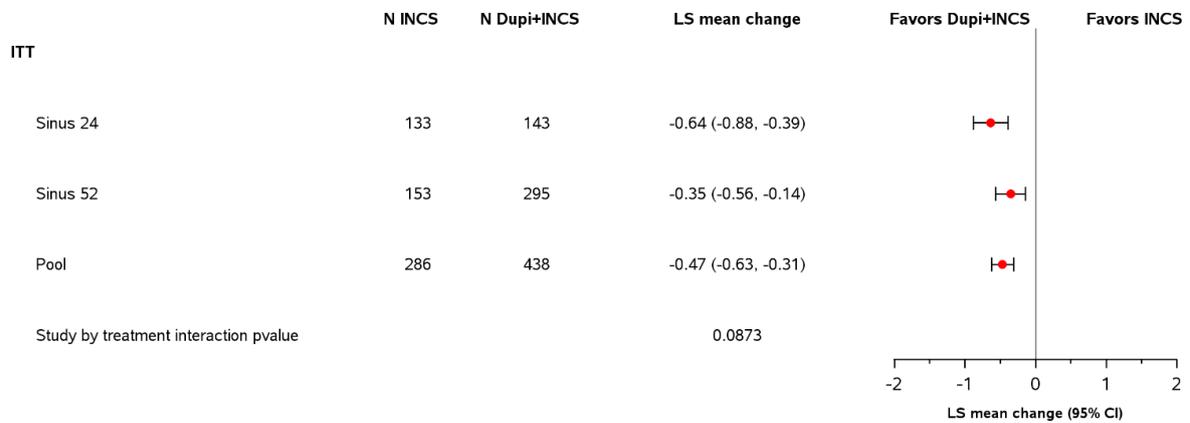


Abbildung 4-85: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung im SNOT-22-Items Niesen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

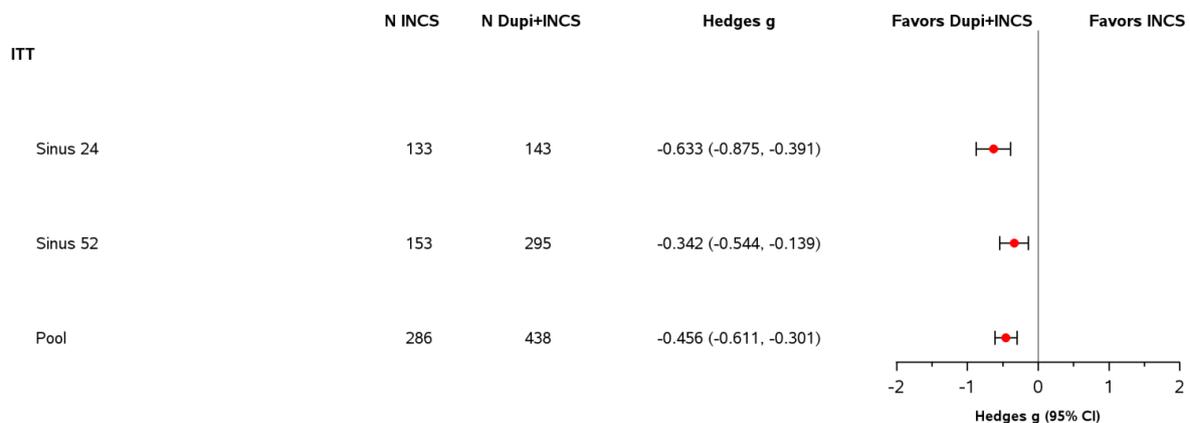


Abbildung 4-86: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Items Niesen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

SNOT-22 4: Item laufende Nase

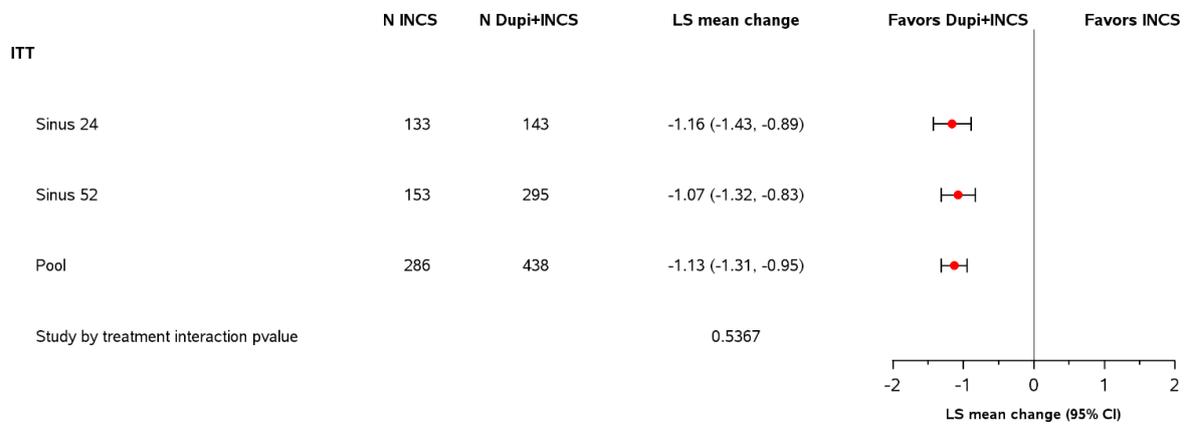


Abbildung 4-87: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Items laufende Nase in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

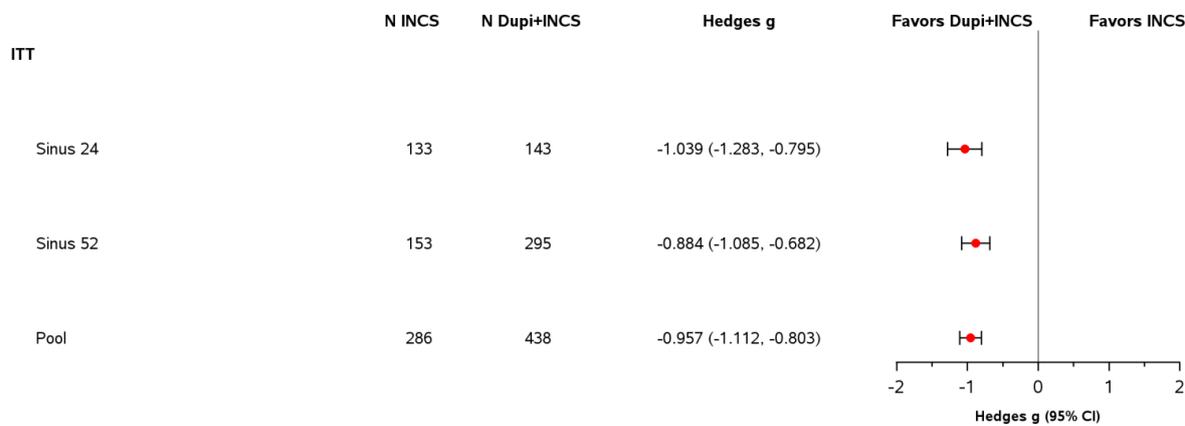


Abbildung 4-88: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Items laufende Nase in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

SNOT-22 Item 5: Husten

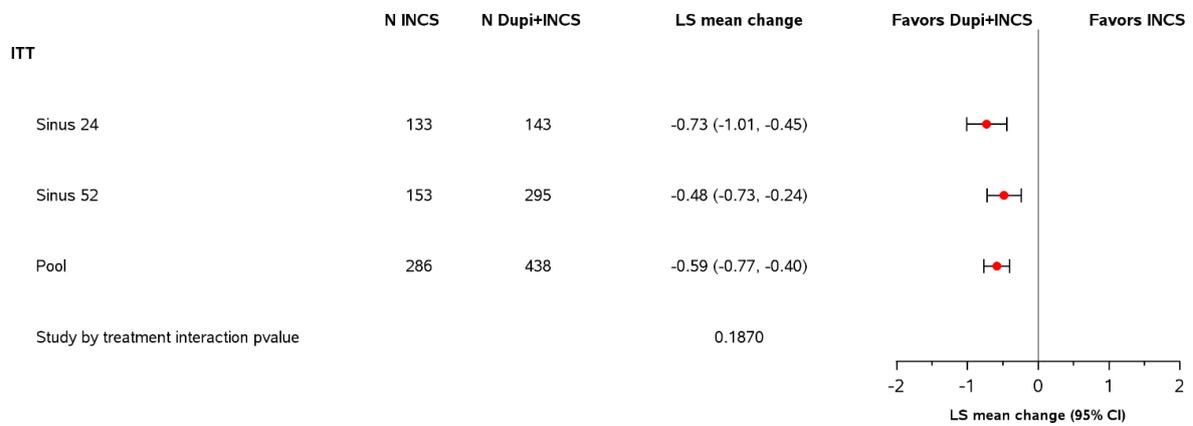


Abbildung 4-89: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Husten in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

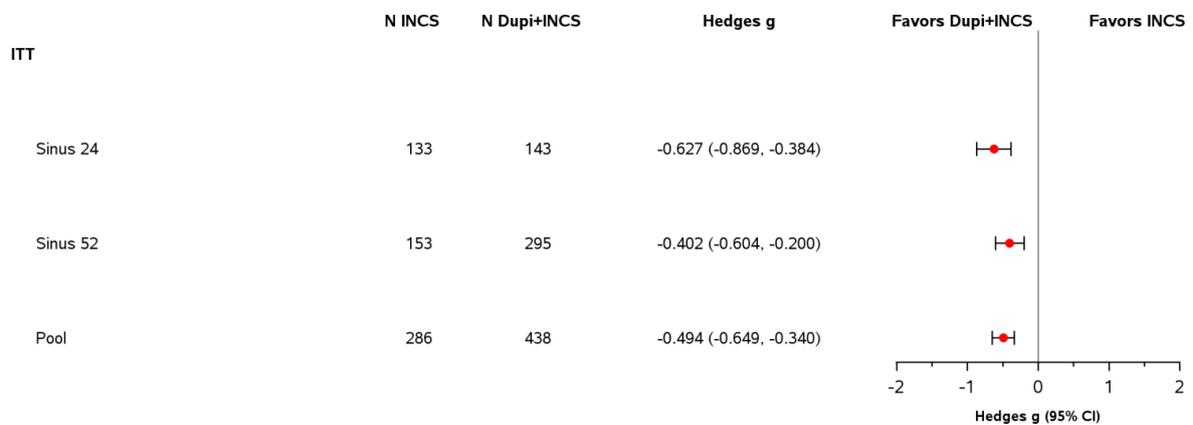


Abbildung 4-90: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Item Husten in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

SNOT-22 Item 6: Postnasale Sekretion

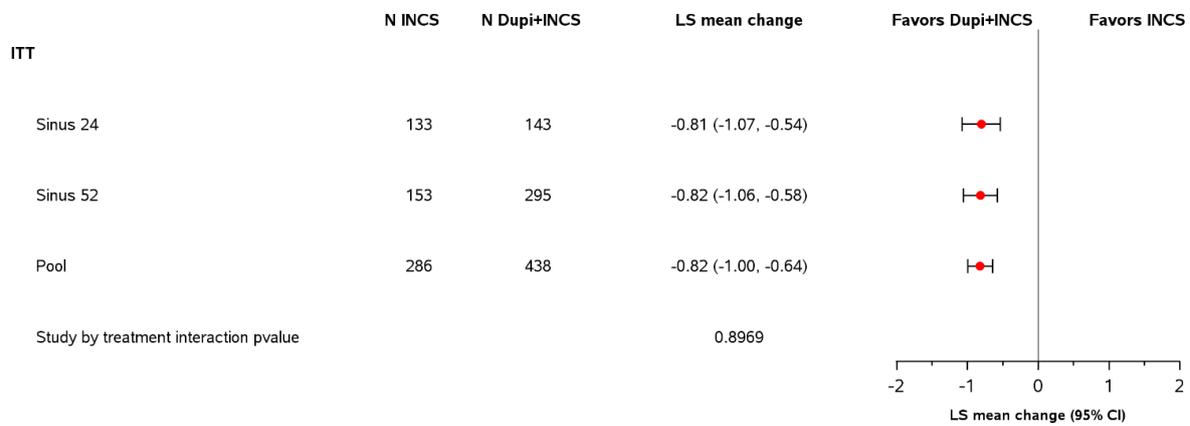


Abbildung 4-91: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung im SNOT-22 Items postnasale Sekretion in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

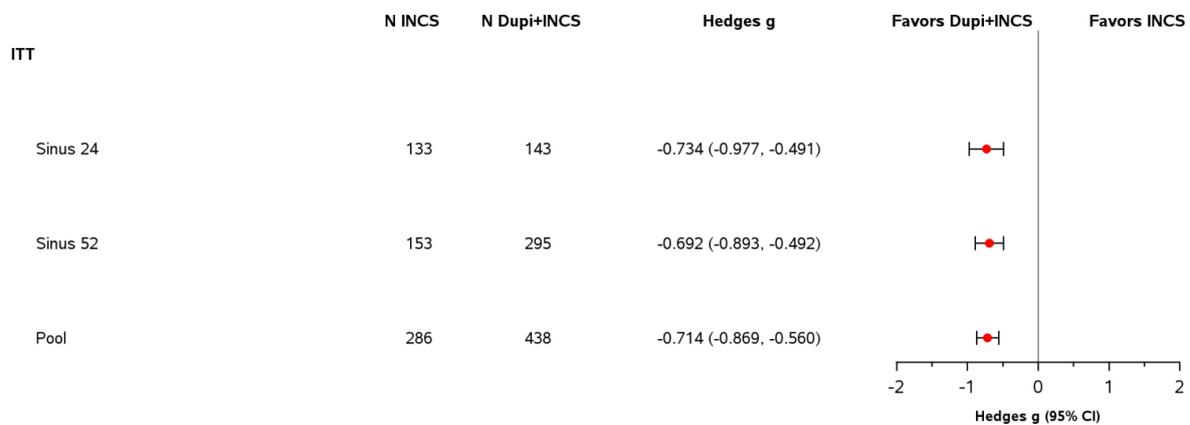


Abbildung 4-92: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items postnasale Sekretion in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

SNOT-22 Item 7: Dickes Nasensekret

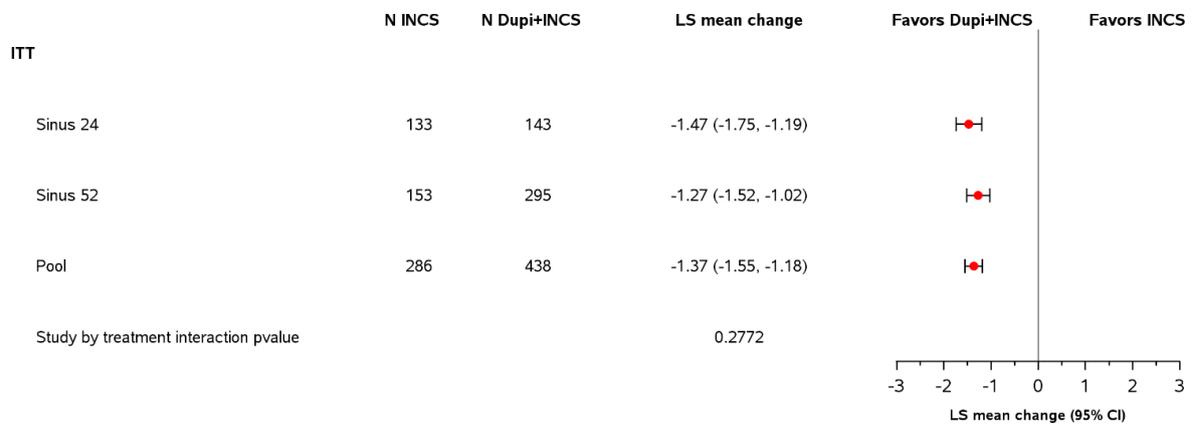


Abbildung 4-93: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items dickes Nasensekret in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

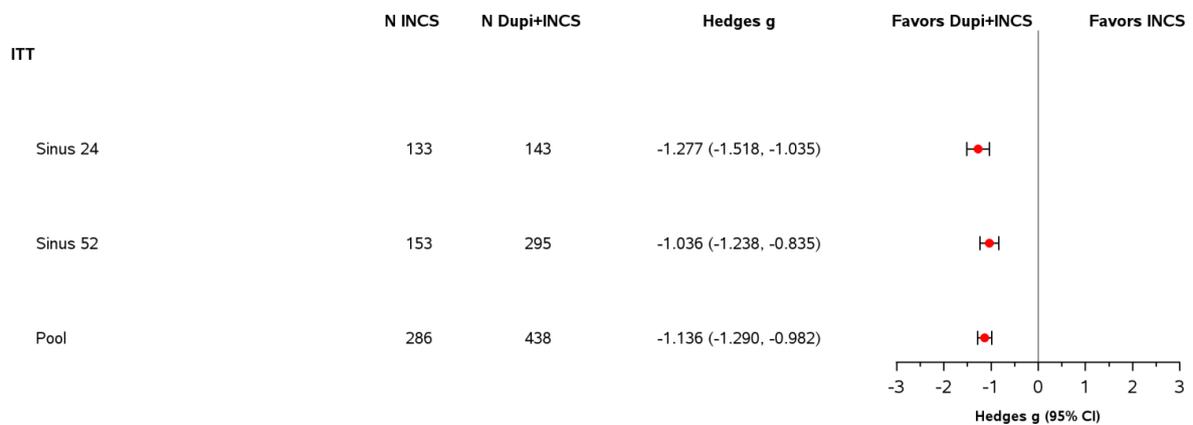


Abbildung 4-94: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items dickes Nasensekret in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

SNOT-22 Item 8: Druck auf dem Ohr

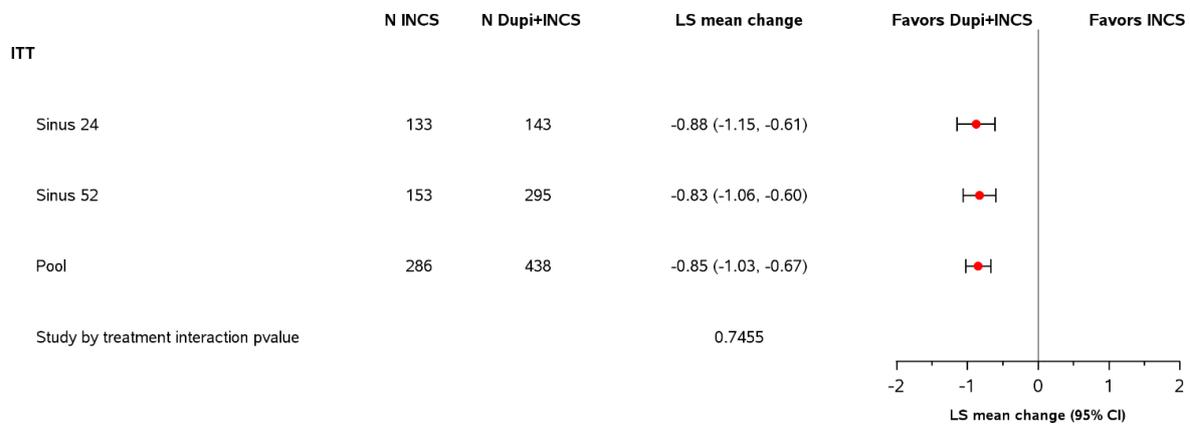


Abbildung 4-95: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Druck auf dem Ohr in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

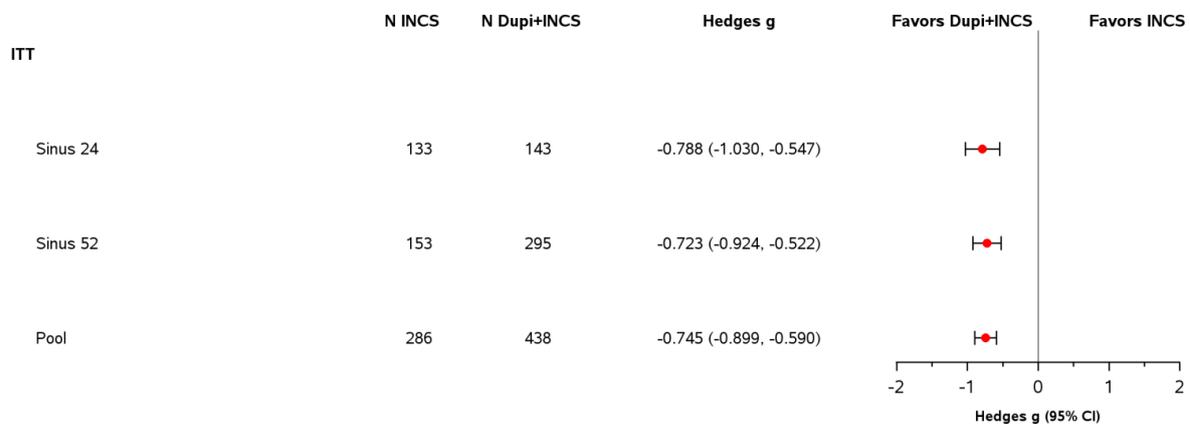


Abbildung 4-96: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Druck auf dem Ohr in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

SNOT-22 Item 9: Schwindelgefühl

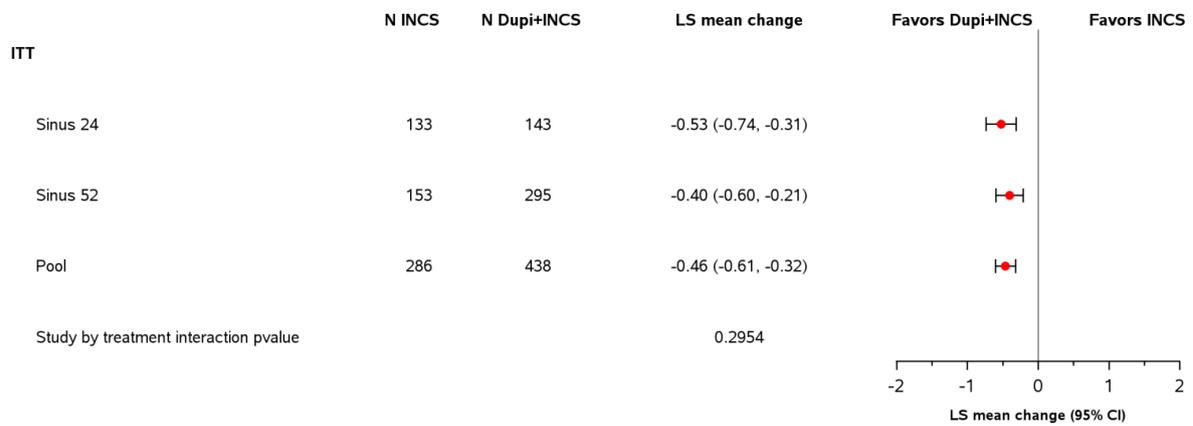


Abbildung 4-97: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Schwindelgefühl in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

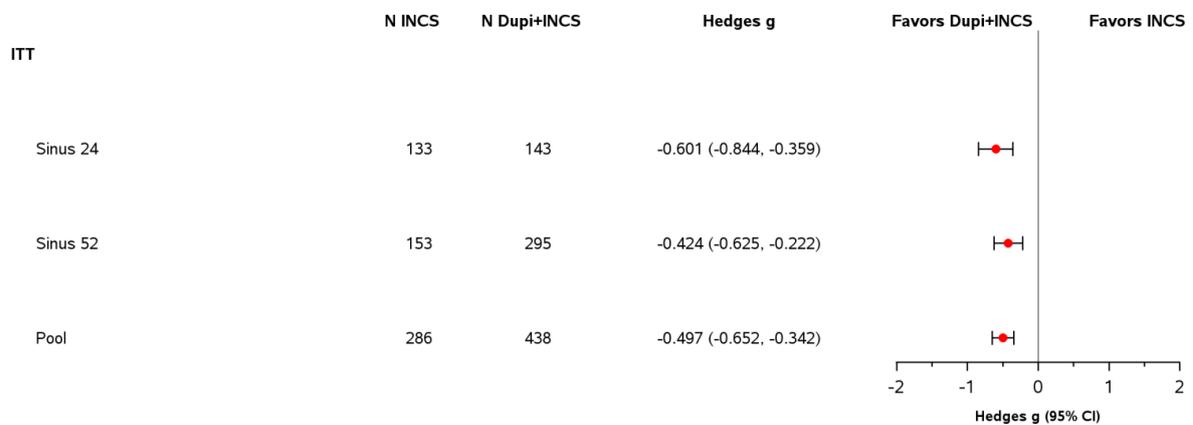


Abbildung 4-98: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Schwindelgefühl in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges‘ g)

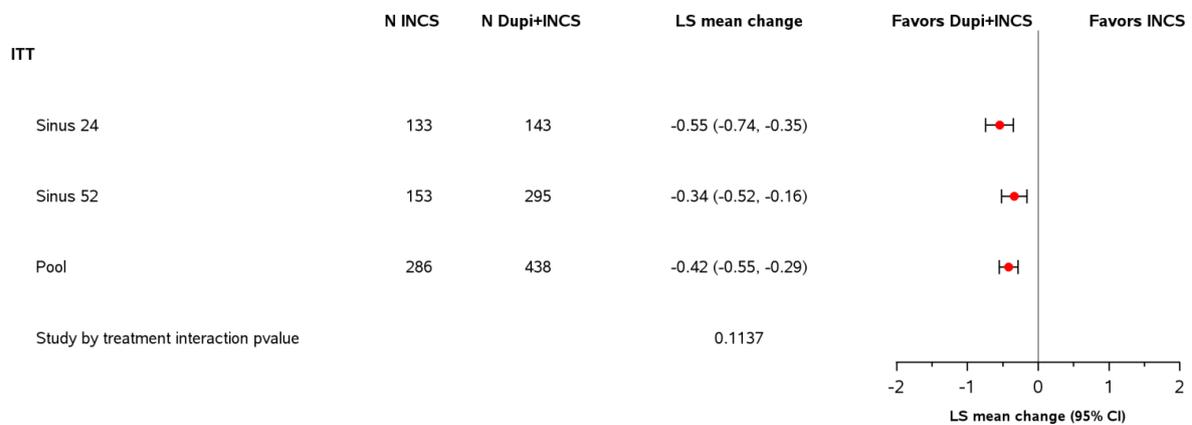
SNOT-22 Item 10: Ohrenschmerzen

Abbildung 4-99: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Ohrenschmerzen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

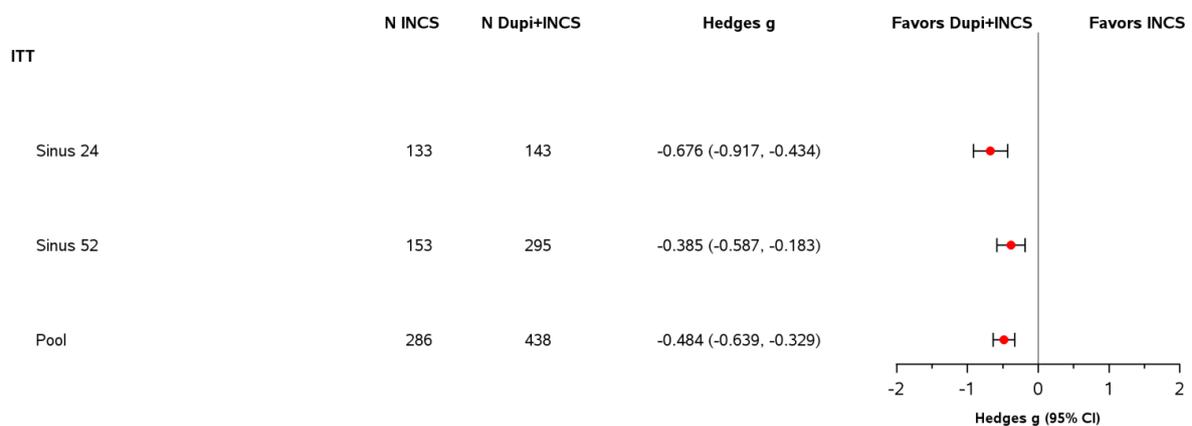


Abbildung 4-100: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Ohrenschmerzen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

SNOT-22 Item 11: Schmerzen oder Druckgefühl im Gesichtsbereich

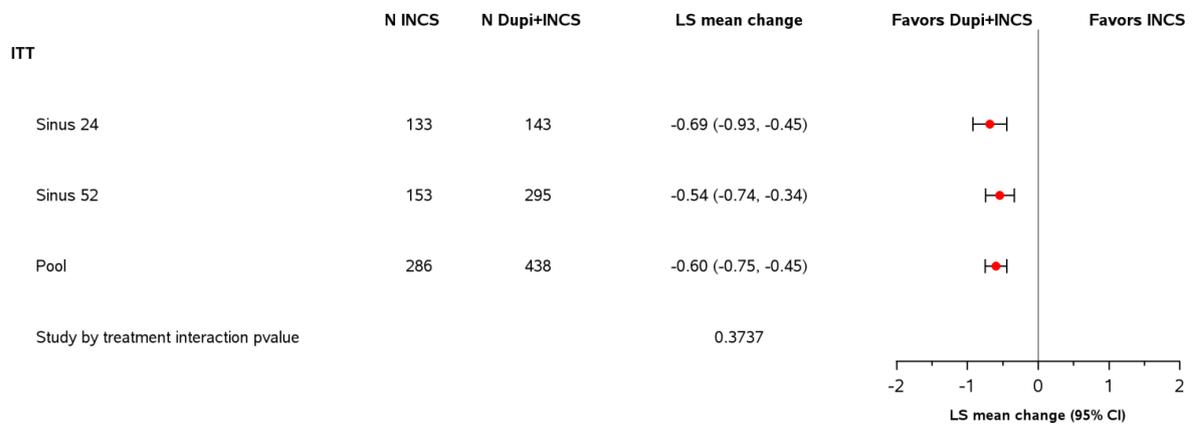


Abbildung 4-101: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22 Items Schmerzen oder Druckgefühl im Gesichtsbereich in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

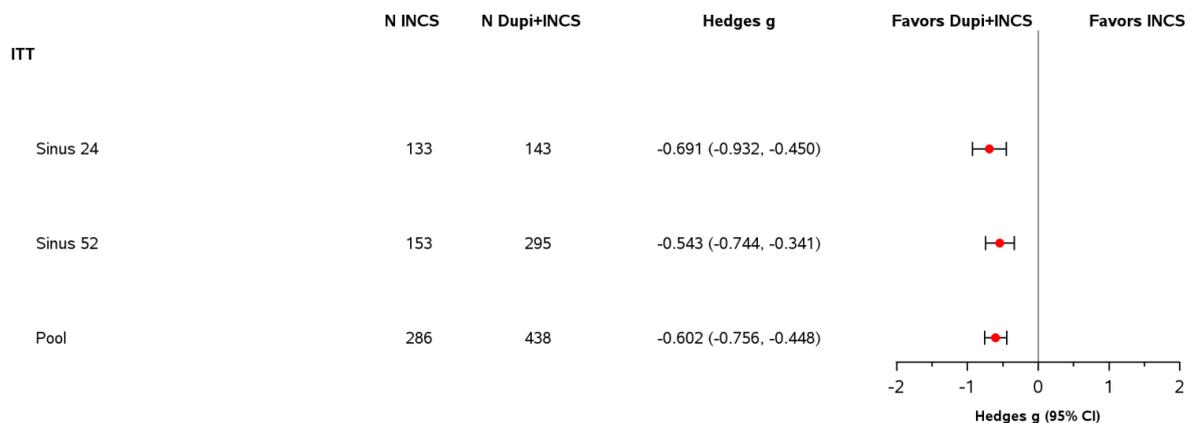


Abbildung 4-102: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Schmerzen oder Druckgefühl im Gesichtsbereich in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges‘ g)

SNOT-22 Item 12: Verminderter Geruchs-/Geschmackssinn

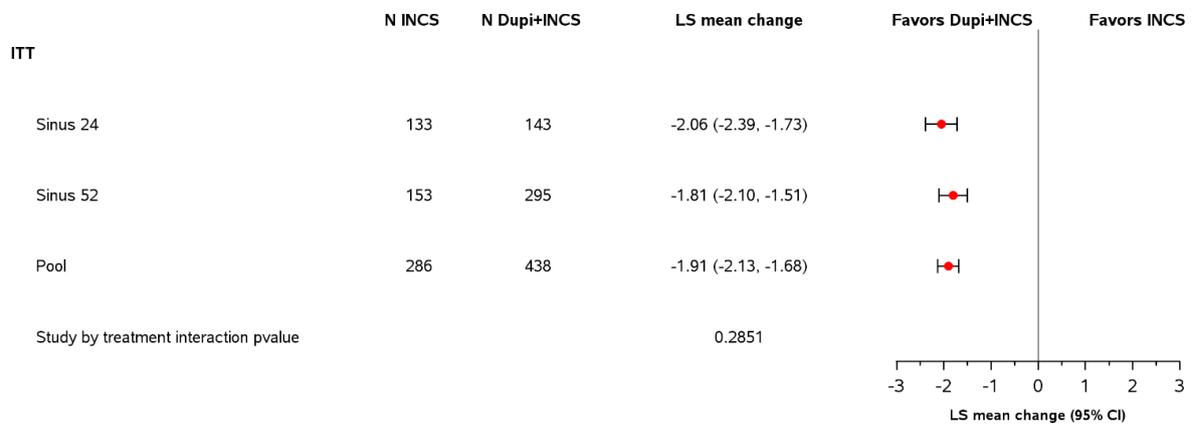


Abbildung 4-103: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items verminderter Geruchs-/Geschmackssinn in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

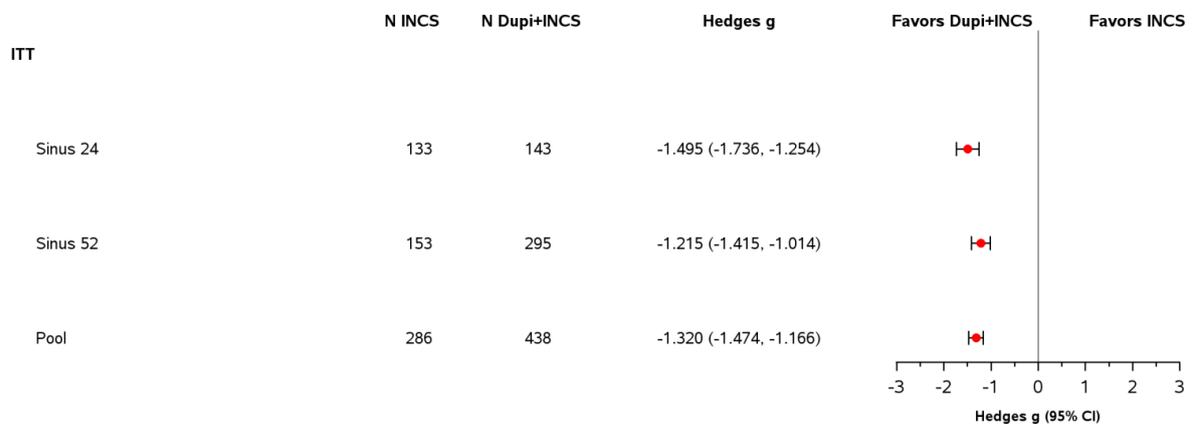


Abbildung 4-104: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items verminderter Geruchs-/Geschmackssinn in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges‘ g)

SNOT-22 Item 13: Probleme beim Einschlafen

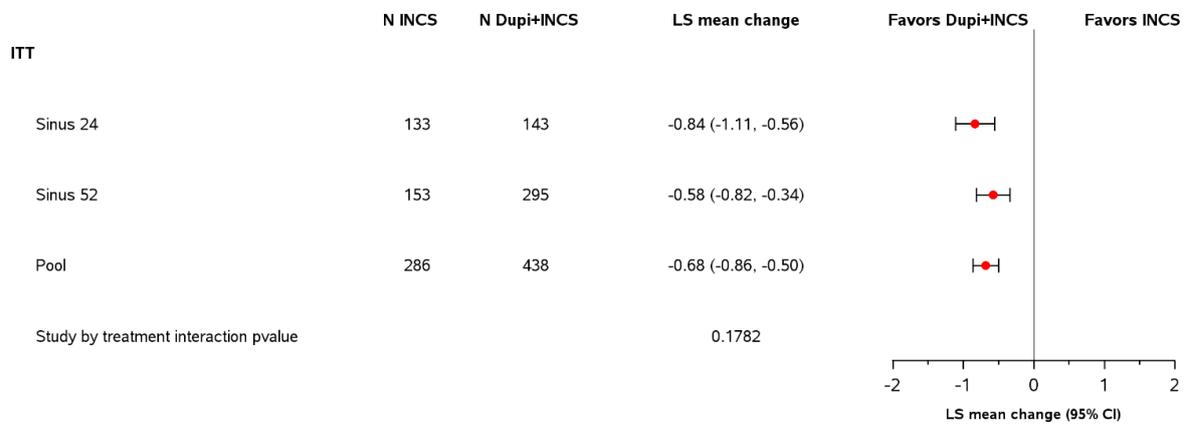


Abbildung 4-105: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Probleme beim Einschlafen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

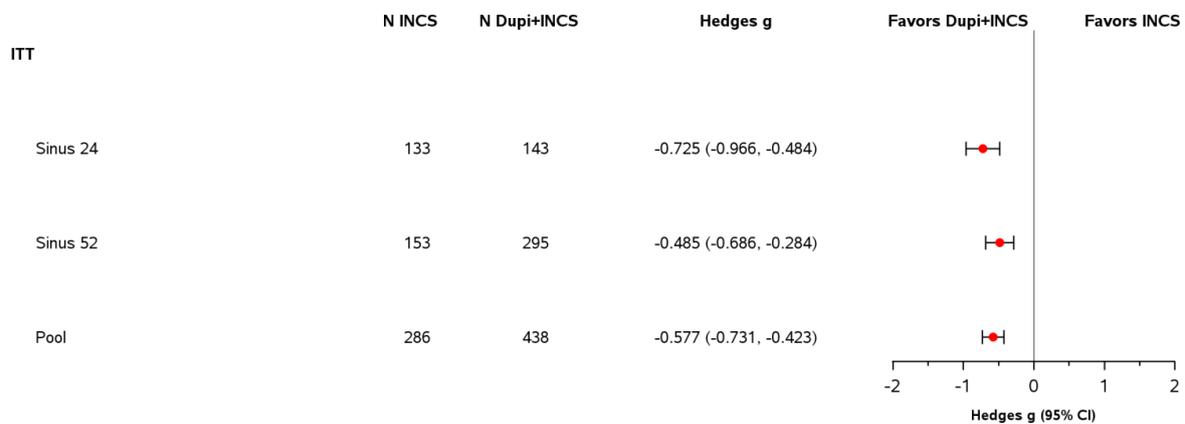


Abbildung 4-106: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22 Items Probleme beim Einschlafen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges‘ g)

SNOT-22 Item 14: Nächtliches Erwachen

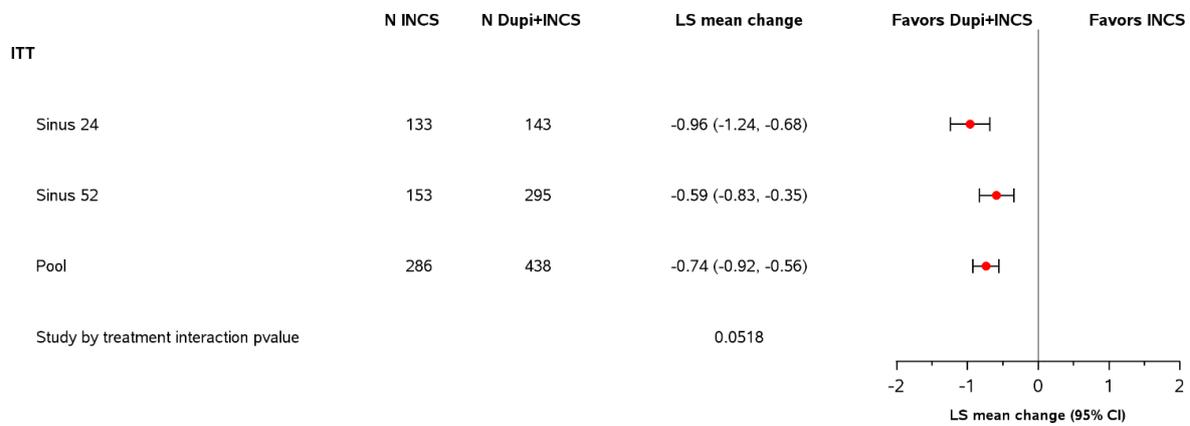


Abbildung 4-107: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items nächtliches Erwachen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

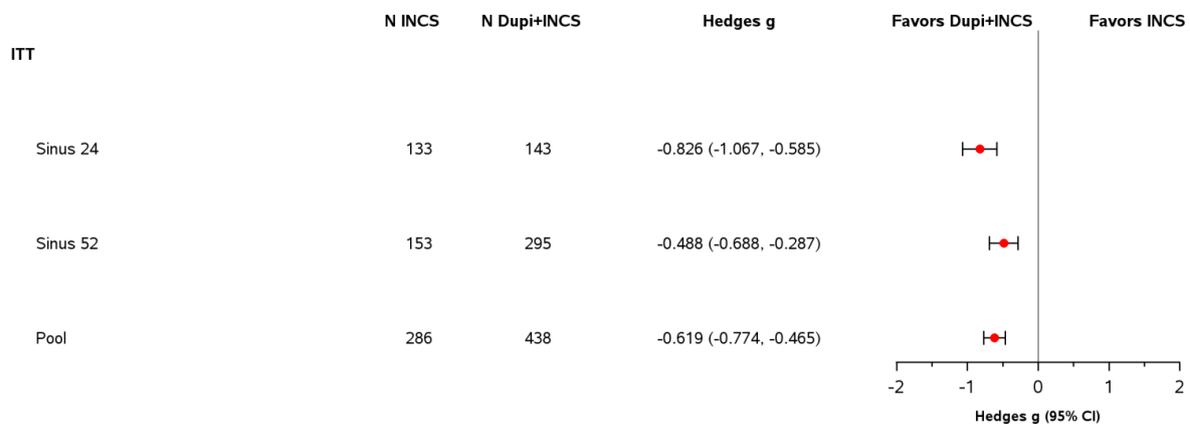


Abbildung 4-108: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22 Items nächtliches Erwachen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

SNOT-22 Item 15: Kein erholsamer Schlaf

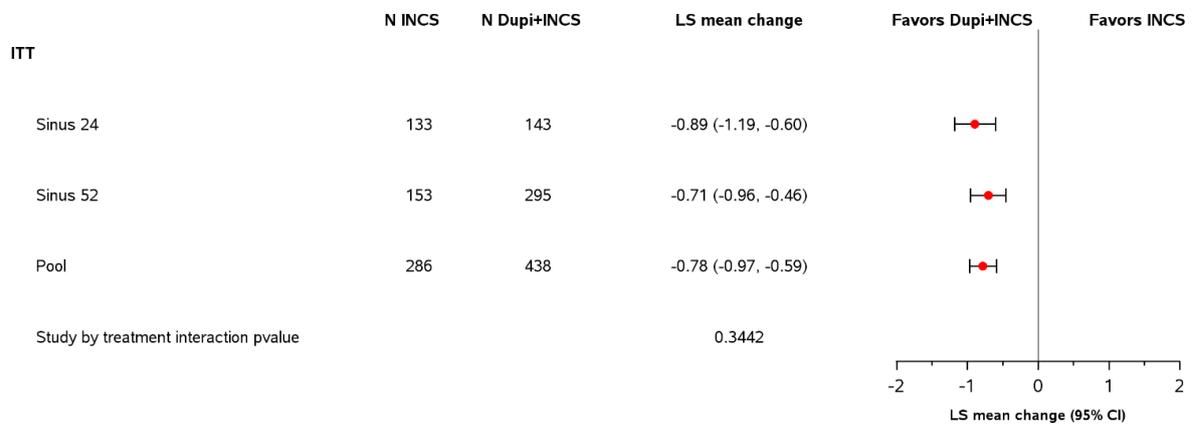


Abbildung 4-109: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items kein erholsamer Schlaf in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

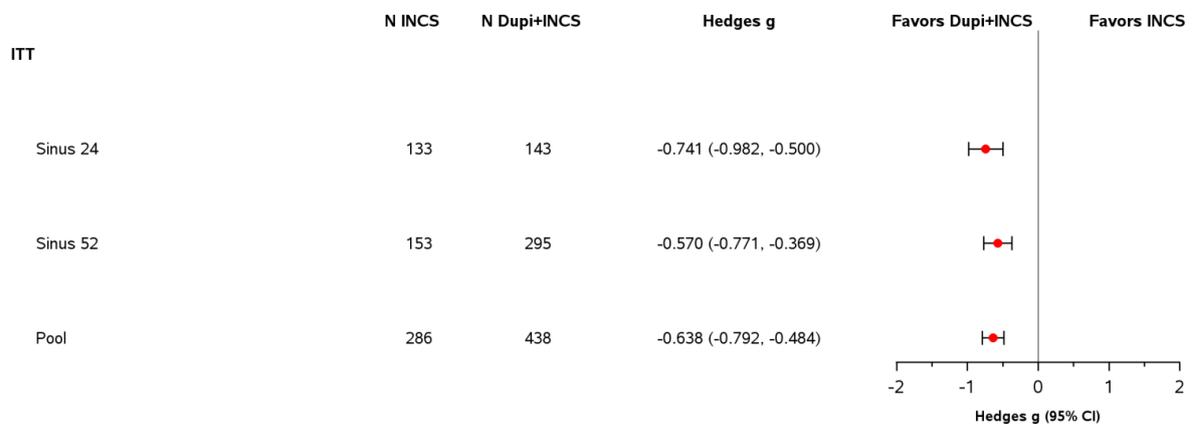


Abbildung 4-110: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items kein erholsamer Schlaf in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

SNOT-22 Item 16: Müdigkeit beim Aufwachen

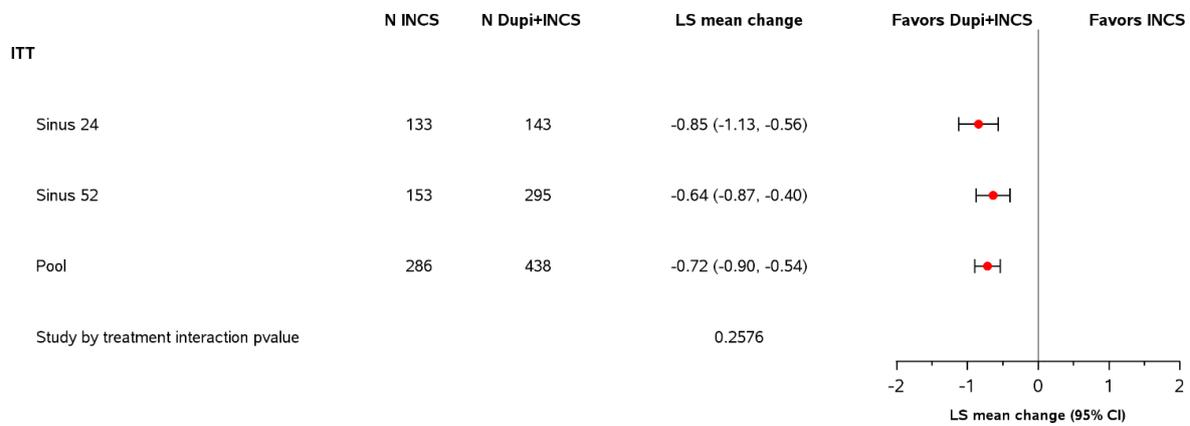


Abbildung 4-111: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Müdigkeit beim Aufwachen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

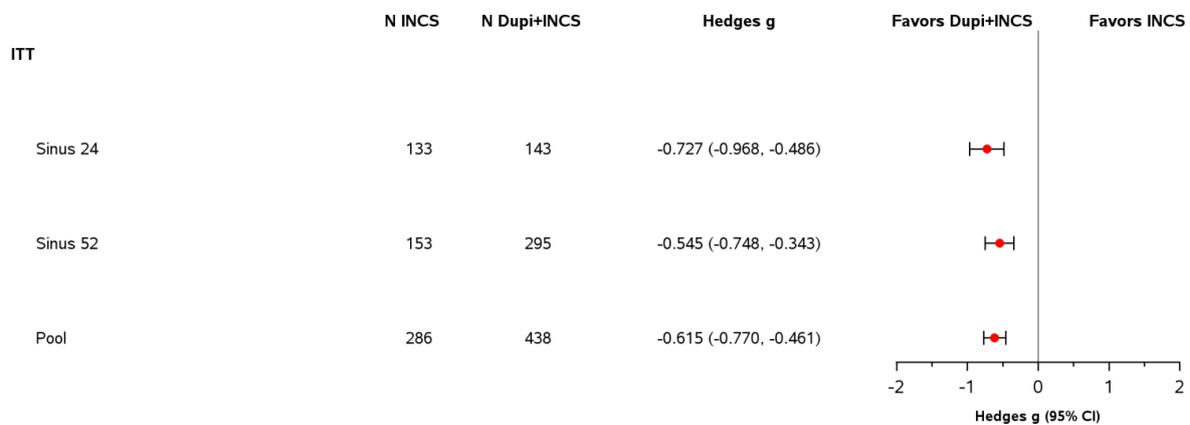


Abbildung 4-112: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Müdigkeit beim Aufwachen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

SNOT-22 Item 17: Erschöpfung

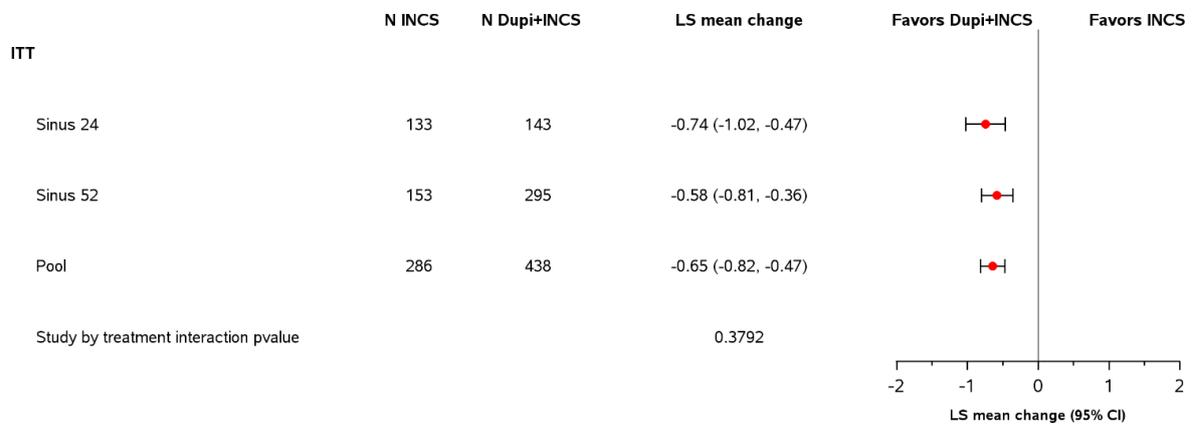


Abbildung 4-113: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Erschöpfung in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

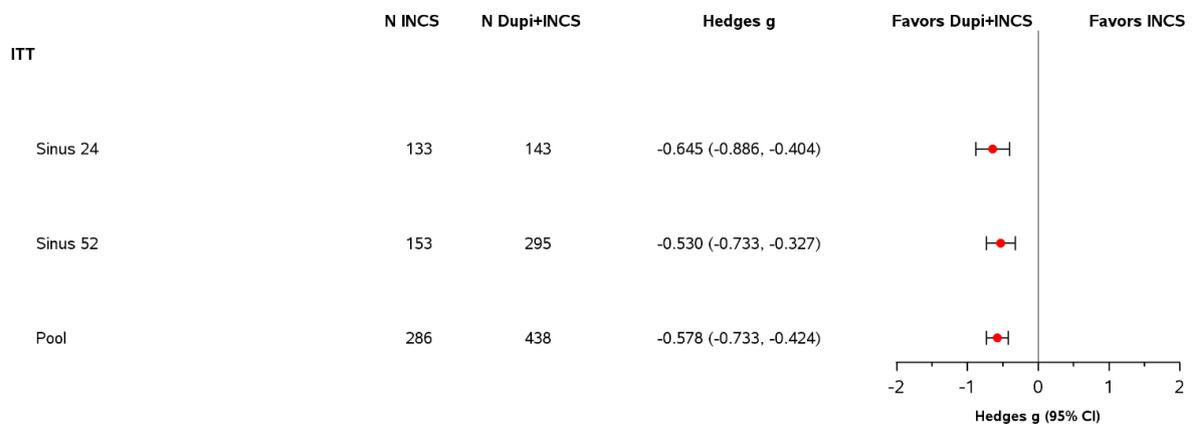


Abbildung 4-114: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Erschöpfung in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges‘ g)

SNOT-22 Item 18: Verminderte Produktivität

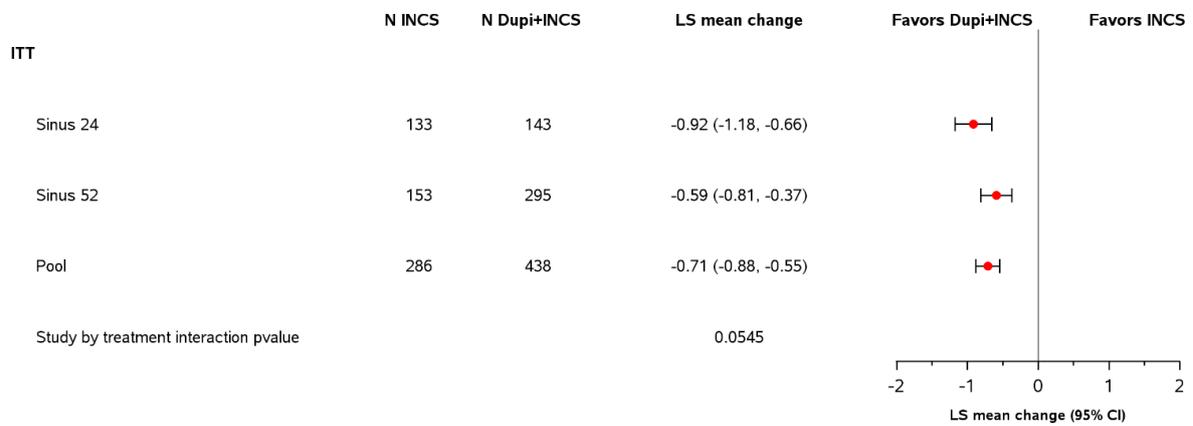


Abbildung 4-115: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items verminderte Produktivität in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

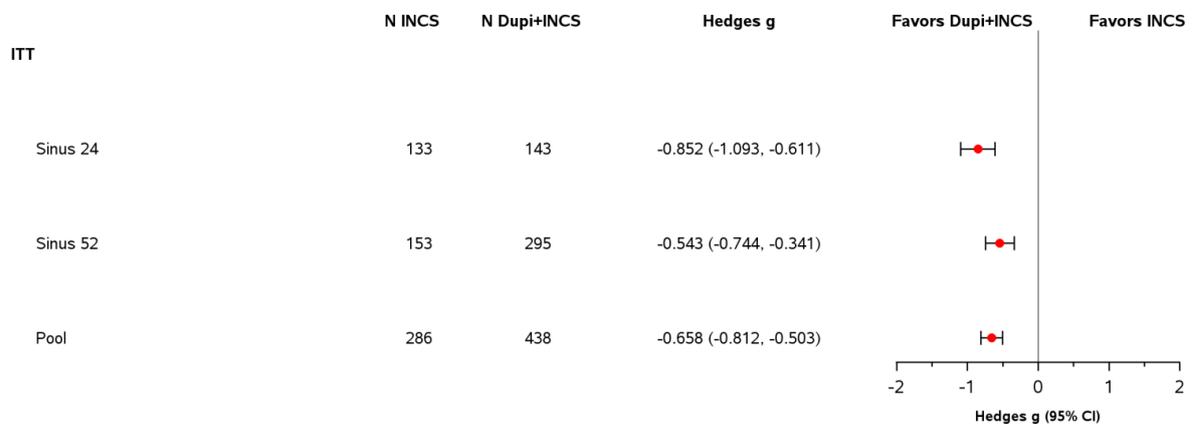


Abbildung 4-116: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items verminderte Produktivität in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

SNOT-22 Item 19: Verminderte Konzentrationsfähigkeit

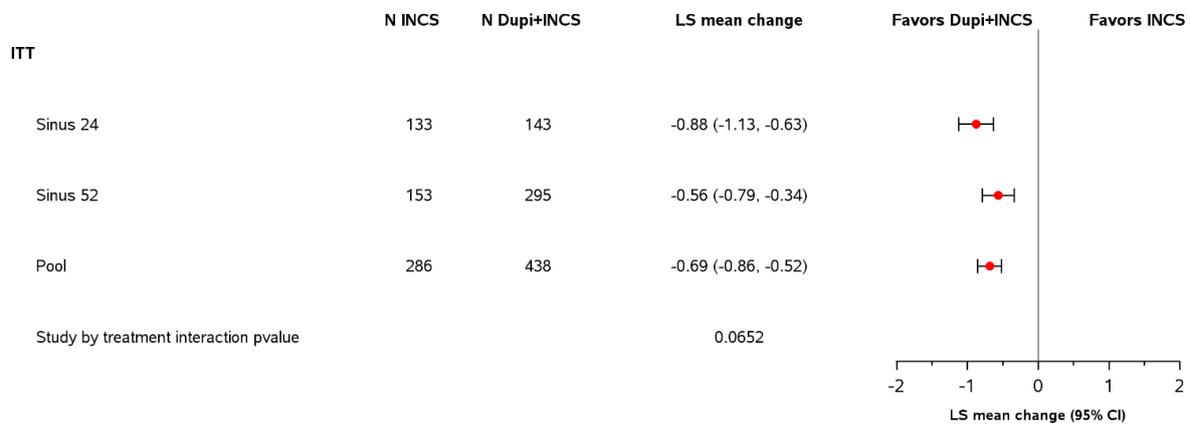


Abbildung 4-117: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items verminderte Konzentrationsfähigkeit in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

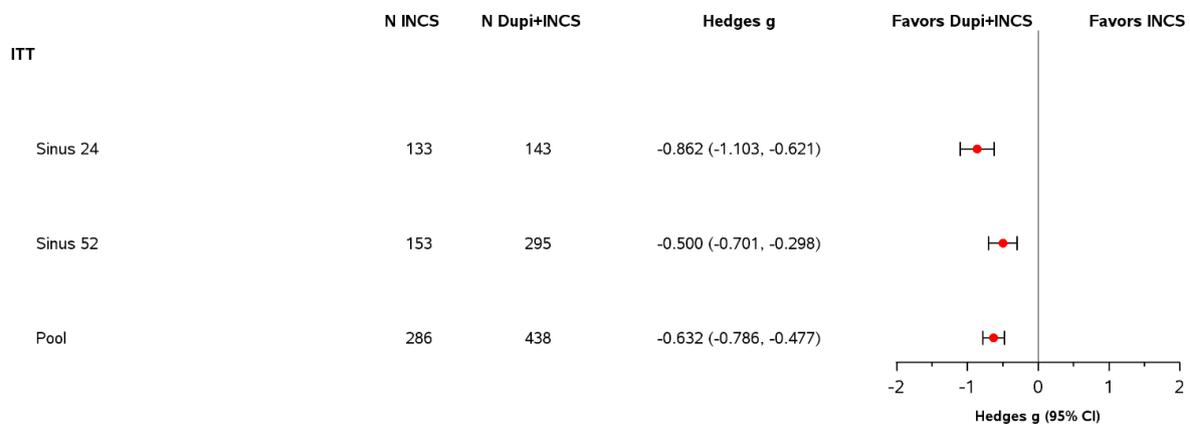


Abbildung 4-118: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items verminderte Konzentrationsfähigkeit in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

SNOT-22 Item 20: Frustration/Unruhe/Reizbarkeit

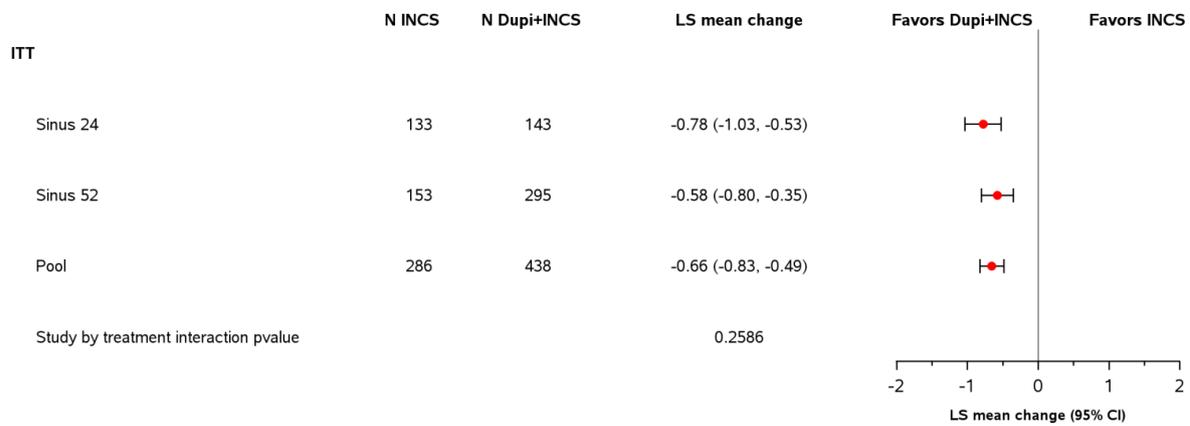


Abbildung 4-119: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Frustration/Unruhe/Reizbarkeit in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

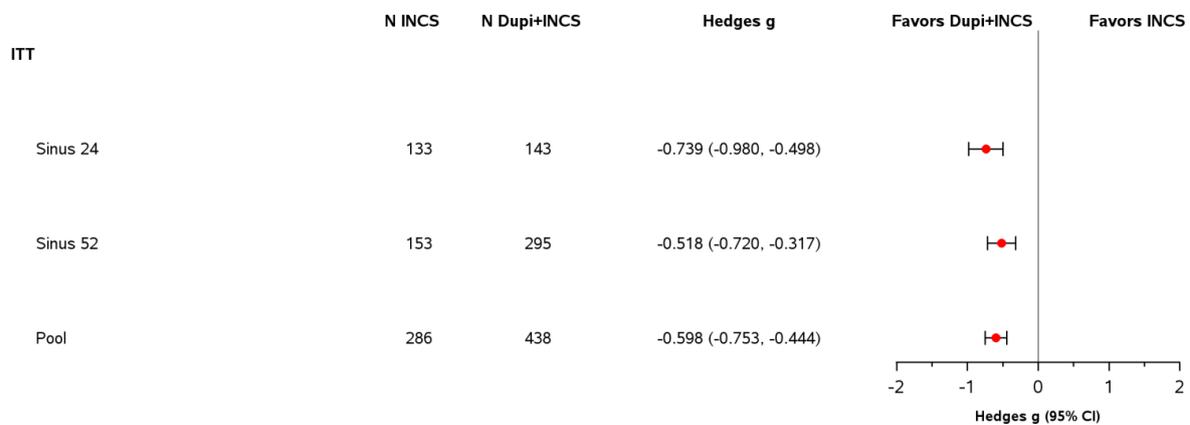


Abbildung 4-120: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Frustration/Unruhe/Reizbarkeit in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

SNOT-22 Item 21: Traurigkeit

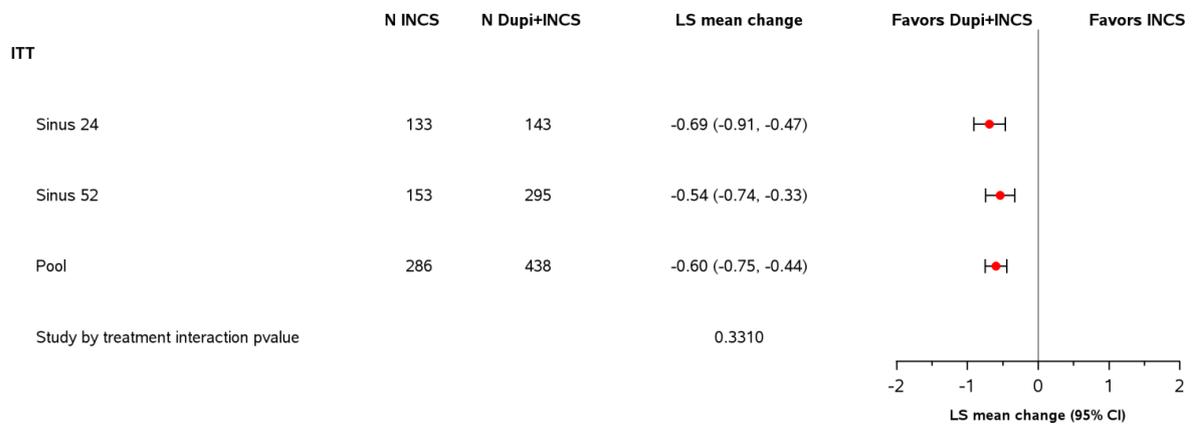


Abbildung 4-121: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Traurigkeit in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

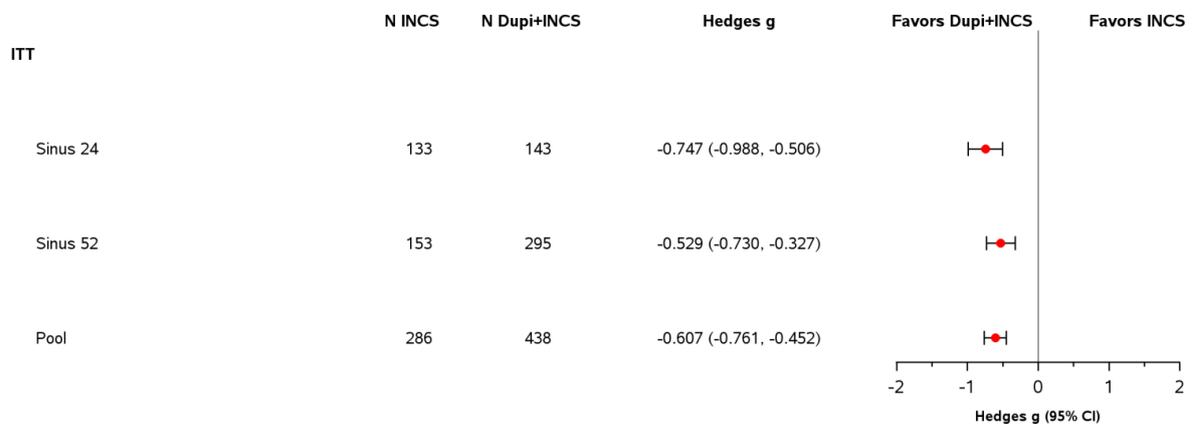


Abbildung 4-122: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Traurigkeit in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges‘ g)

SNOT-22 Item 22: Verlegenheit

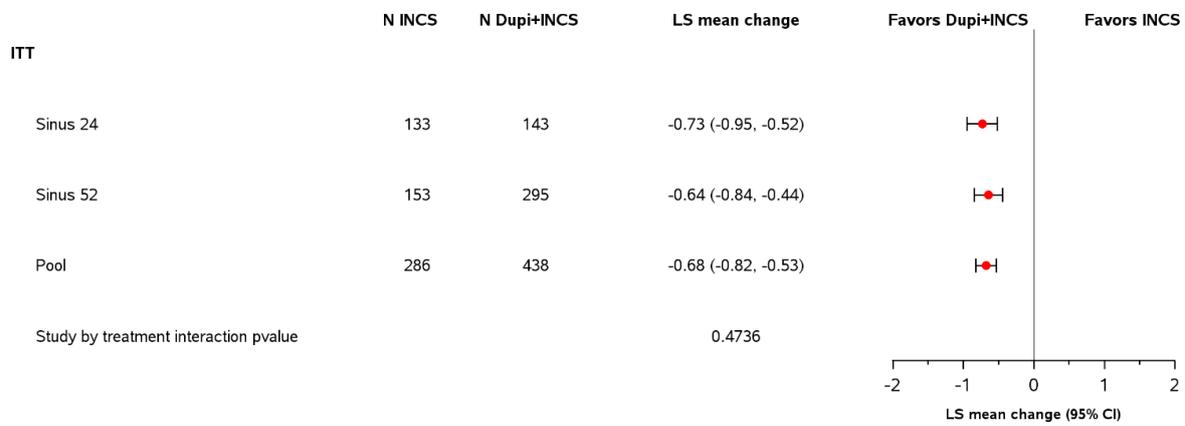


Abbildung 4-123: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Verlegenheit in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

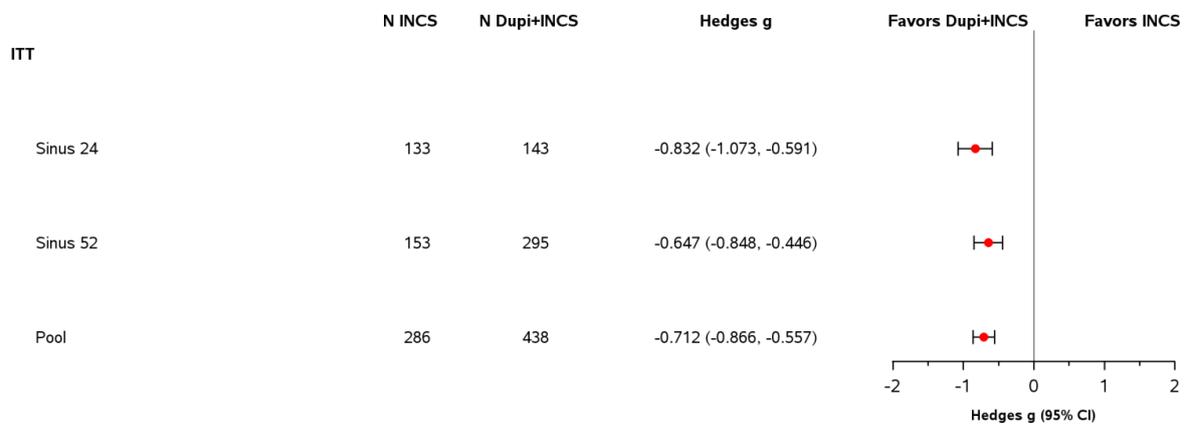


Abbildung 4-124: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SNOT-22-Items Verlegenheit in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

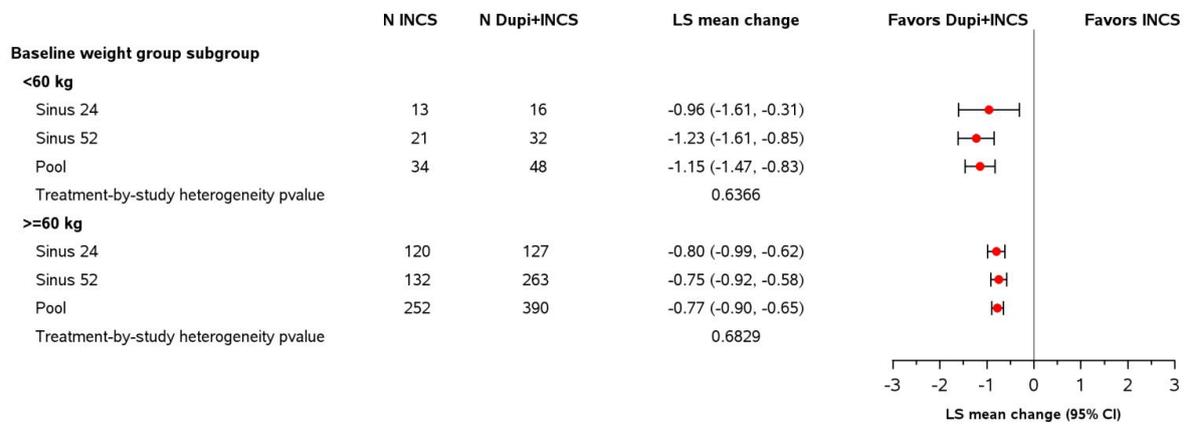
Anhang 4-H: IPD-Meta-Analyse zu Woche 24 auf Subgruppenebene – Forest-Plots

Abbildung 4-125: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe Gewicht II (< 60; ≥ 60 kg) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

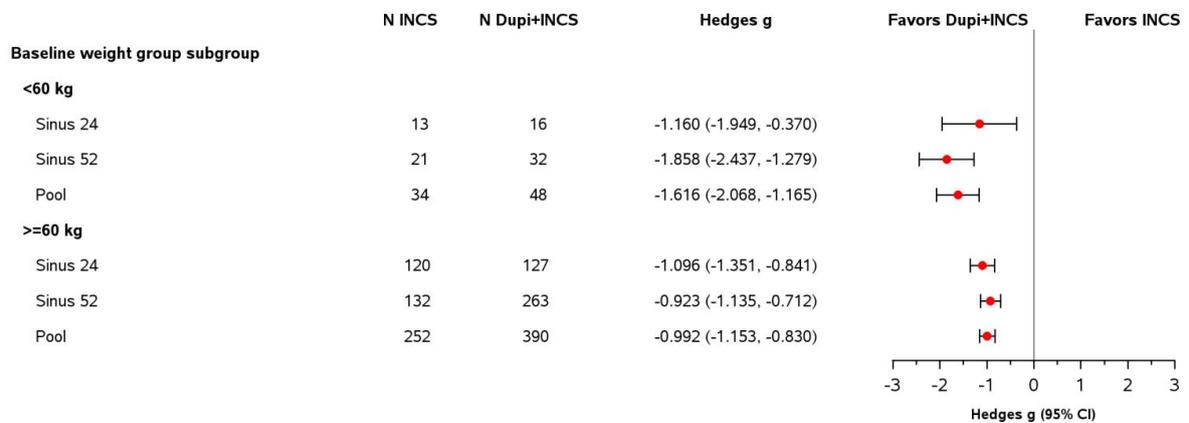


Abbildung 4-126: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe Gewicht II (< 60; ≥ 60 kg) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

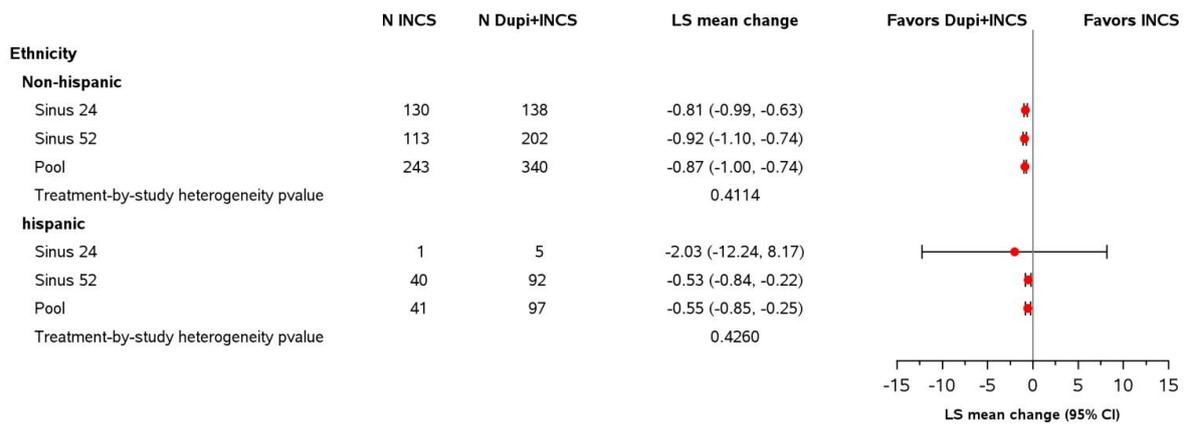


Abbildung 4-127: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe Ethnie (Hispanisch; nicht Hispanisch) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

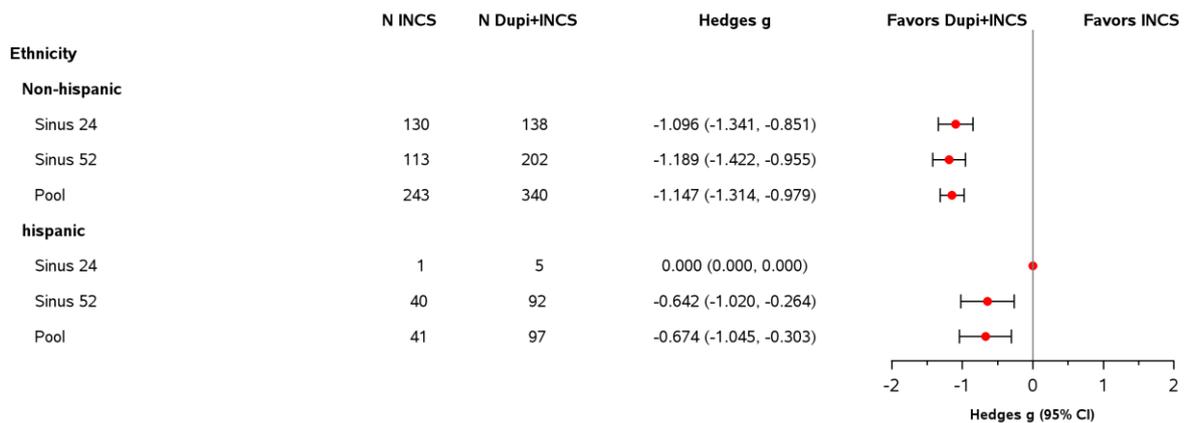


Abbildung 4-128: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe Ethnie (Hispanisch; nicht Hispanisch) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges‘ g)

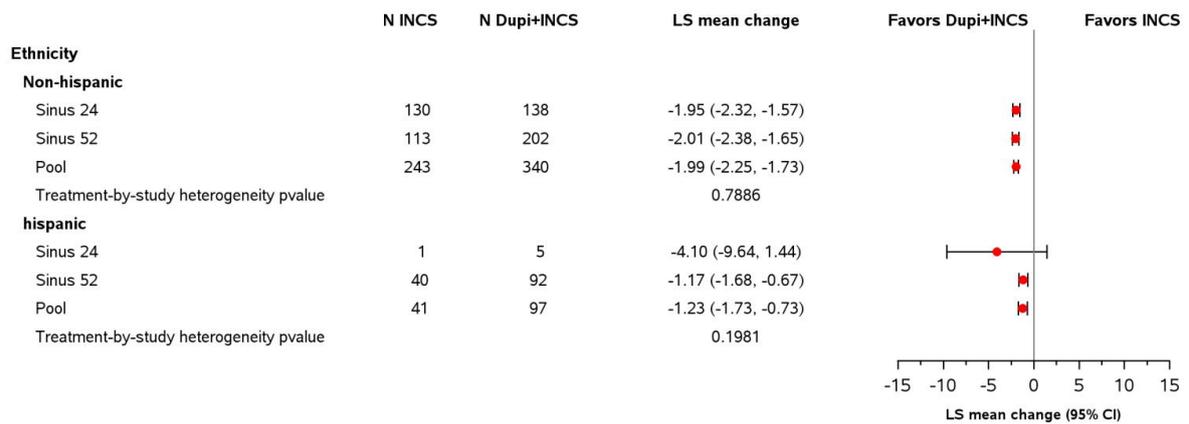


Abbildung 4-129: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NPS für die Subgruppe Ethnie (Hispanisch; nicht Hispanic) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

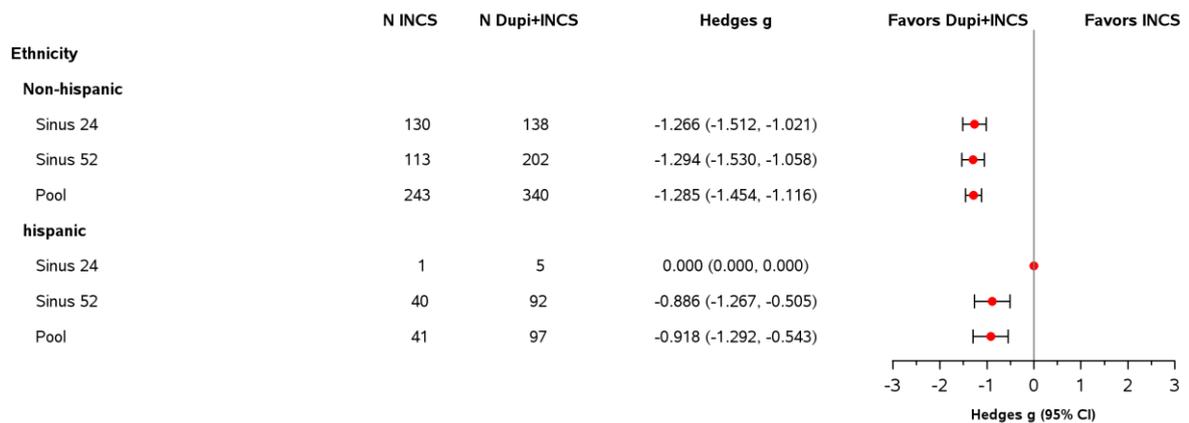


Abbildung 4-130: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NPS für die Subgruppe Ethnie (Hispanisch; nicht Hispanic) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges‘ g)

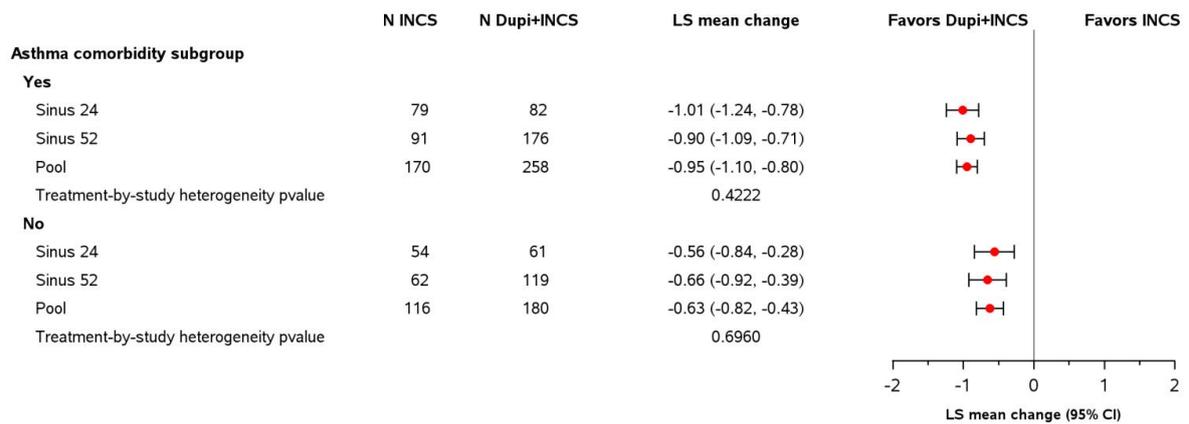


Abbildung 4-131: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe Asthma (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

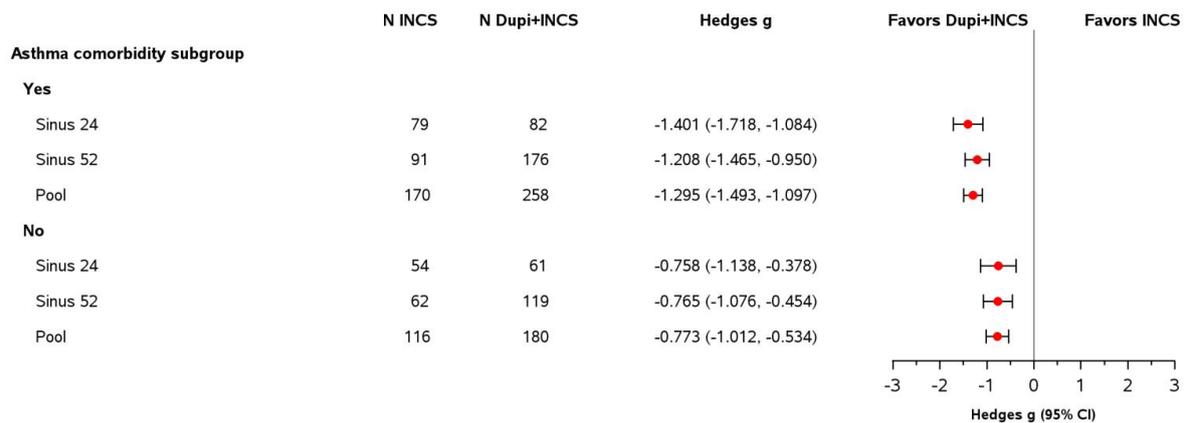


Abbildung 4-132: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe Asthma (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges‘ g)

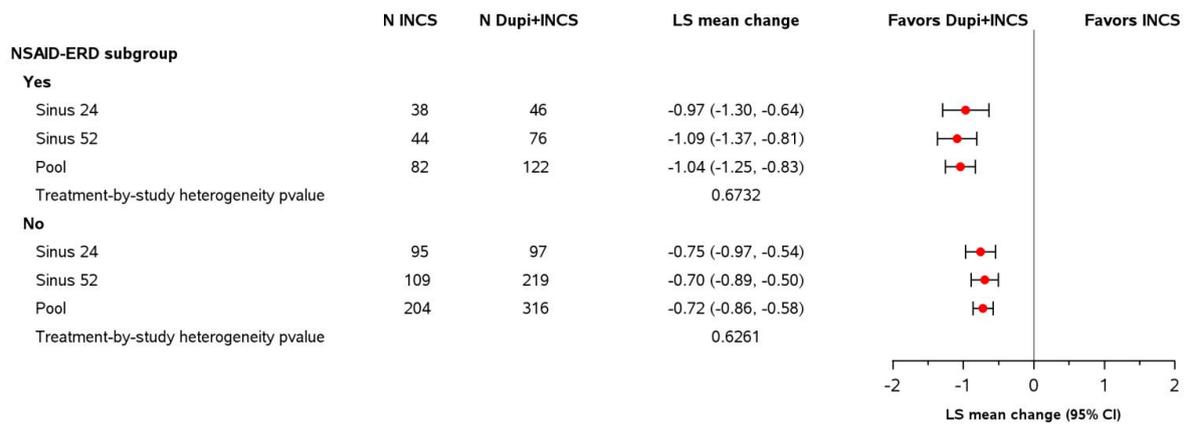


Abbildung 4-133: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC- Scores für die Subgruppe NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

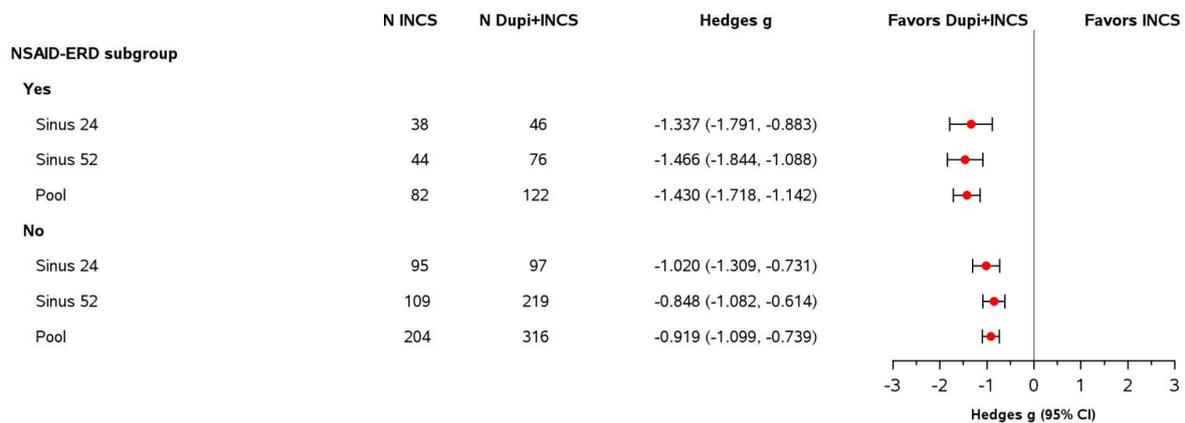


Abbildung 4-134: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

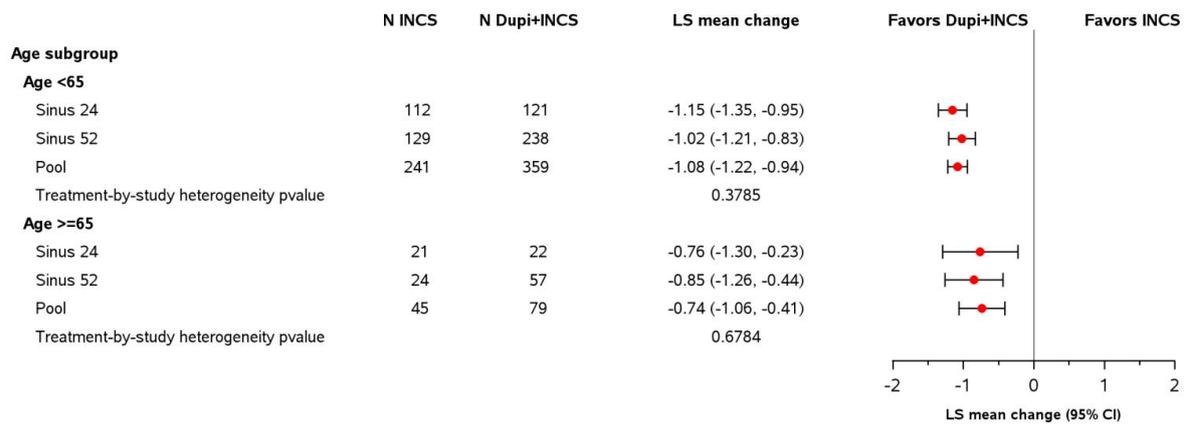


Abbildung 4-135: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Scores für den Verlusts des Geruchssinns für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

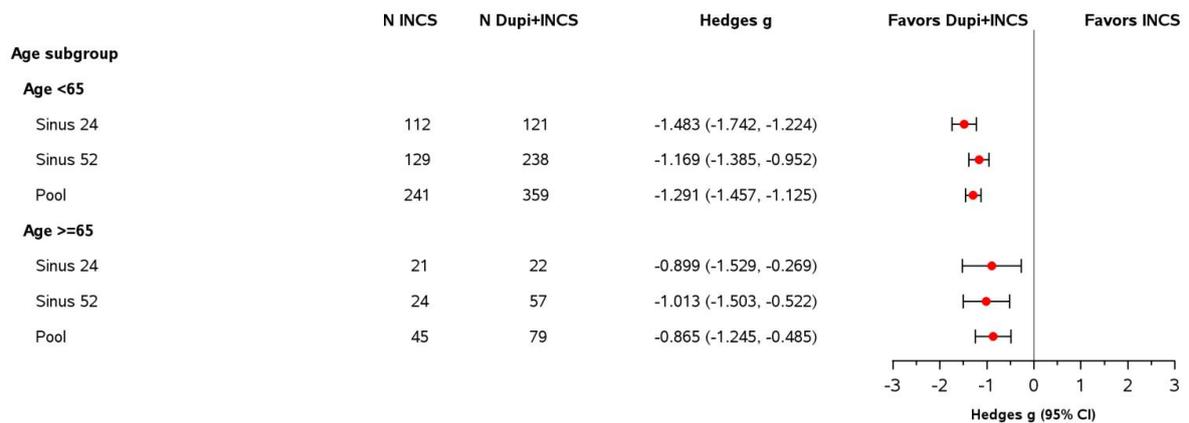


Abbildung 4-136: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Scores für den Verlusts des Geruchssinns für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

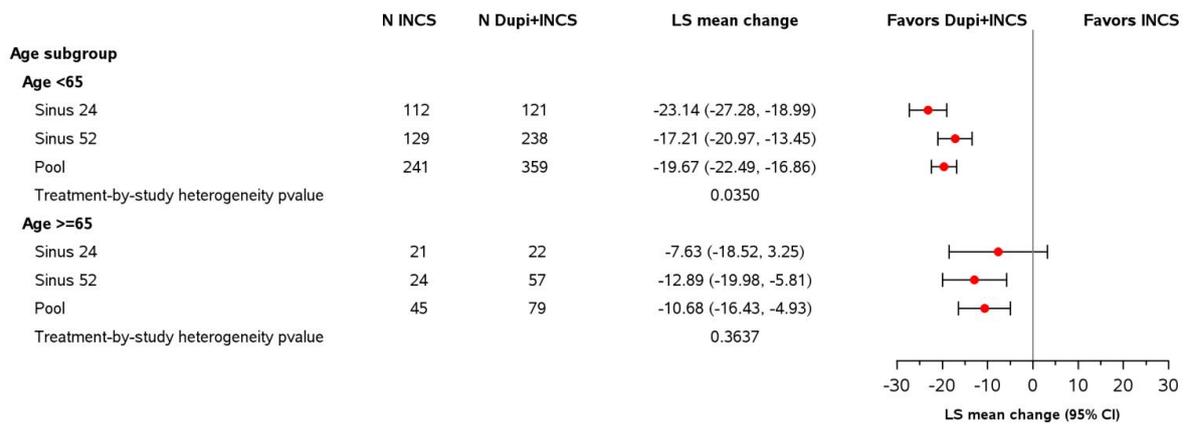


Abbildung 4-137: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

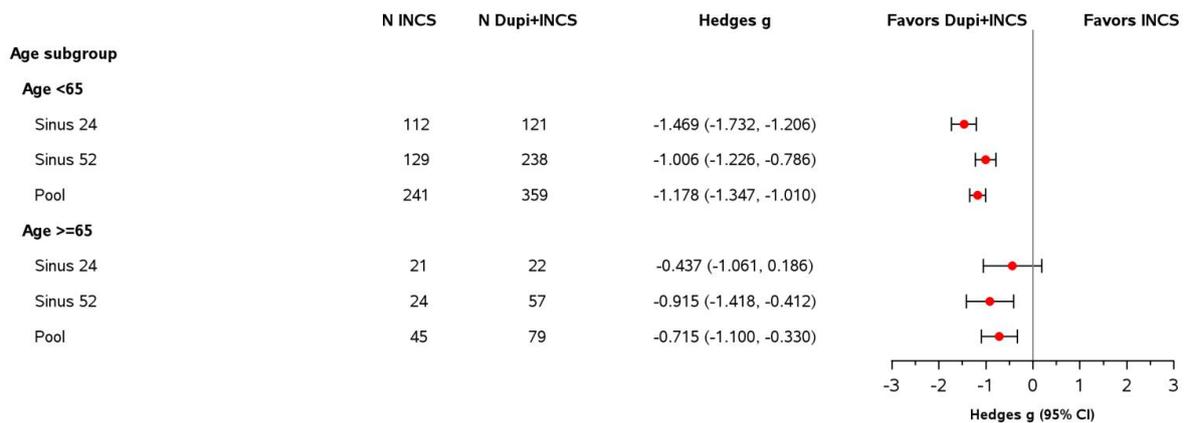


Abbildung 4-138: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

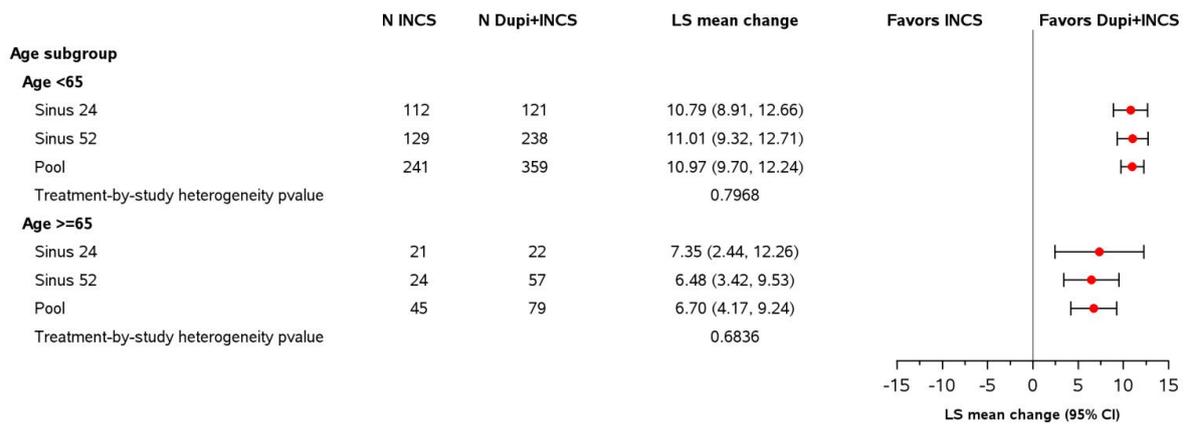


Abbildung 4-139: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des UPSIT für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

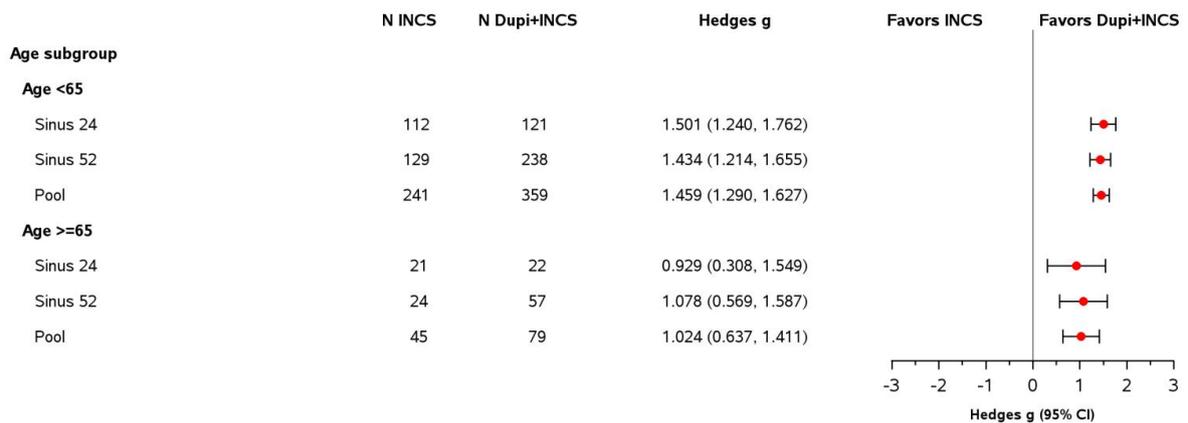


Abbildung 4-140: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des UPSIT für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges‘ g)

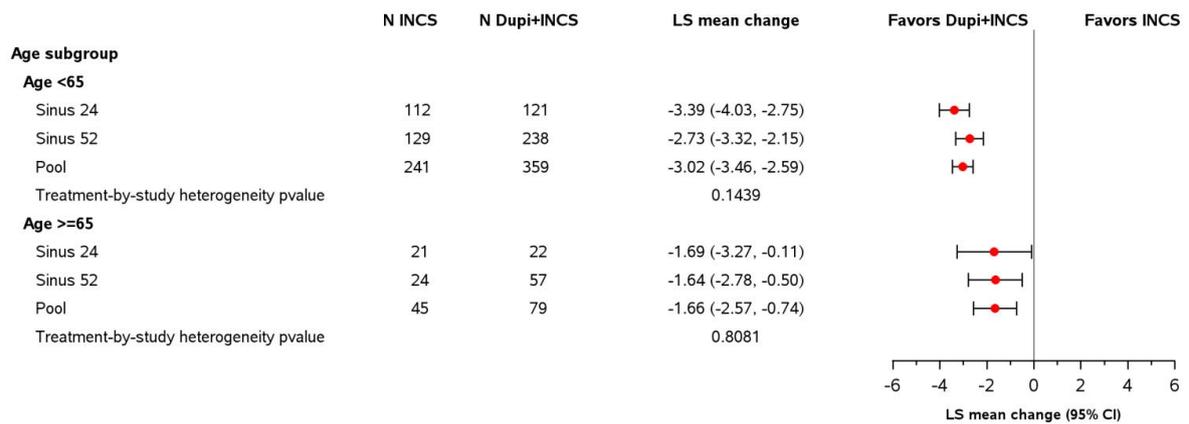


Abbildung 4-141: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

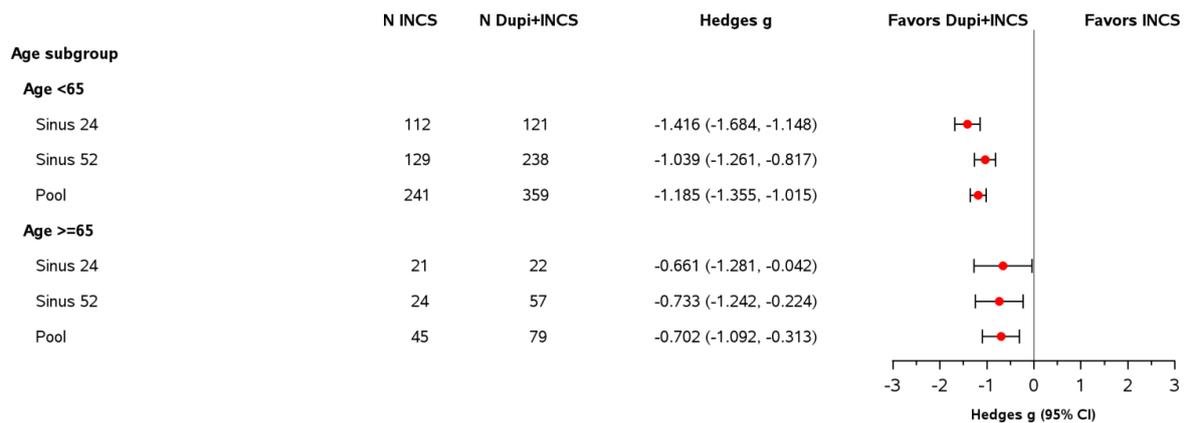


Abbildung 4-142: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

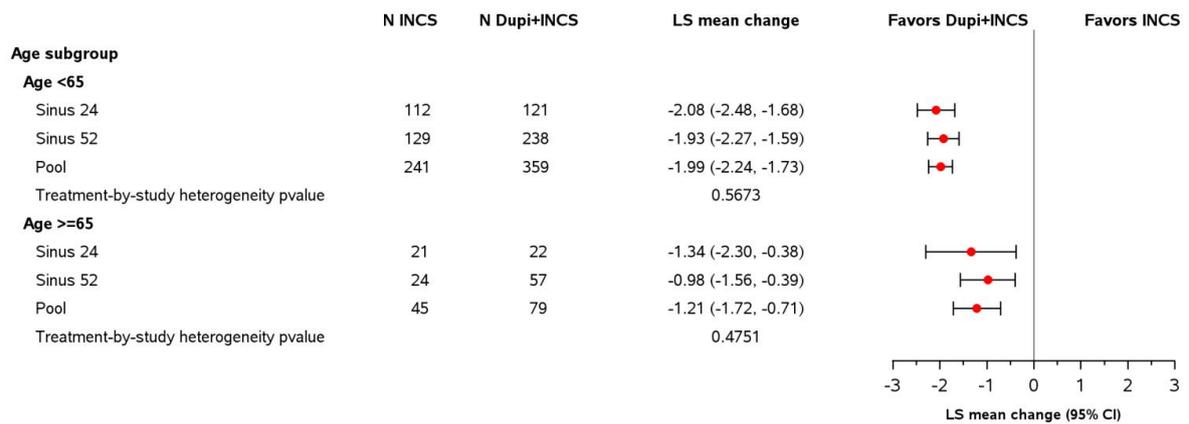


Abbildung 4-143: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NPS für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

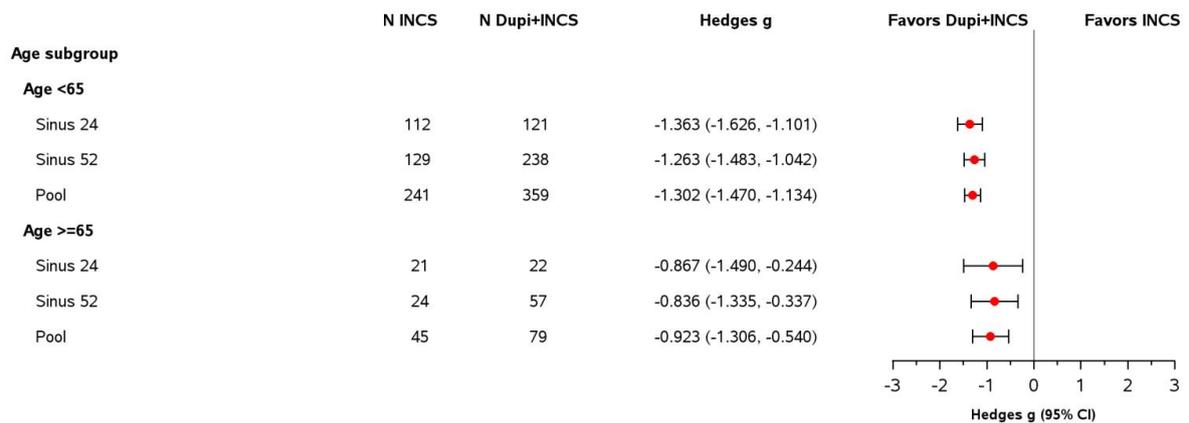


Abbildung 4-144: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NPS für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges‘ g)

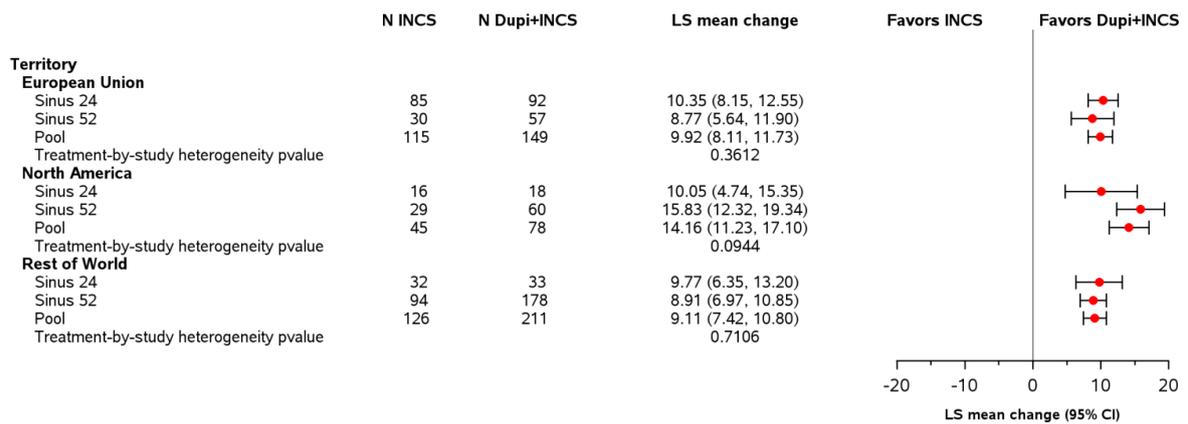


Abbildung 4-145: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des UPSIT für die Subgruppe Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

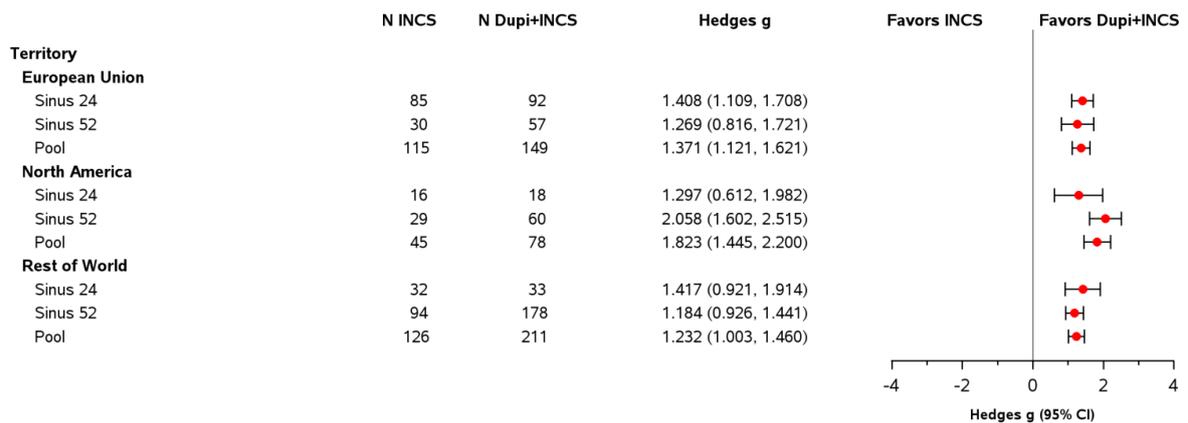


Abbildung 4-146: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des UPSIT für die Subgruppe Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

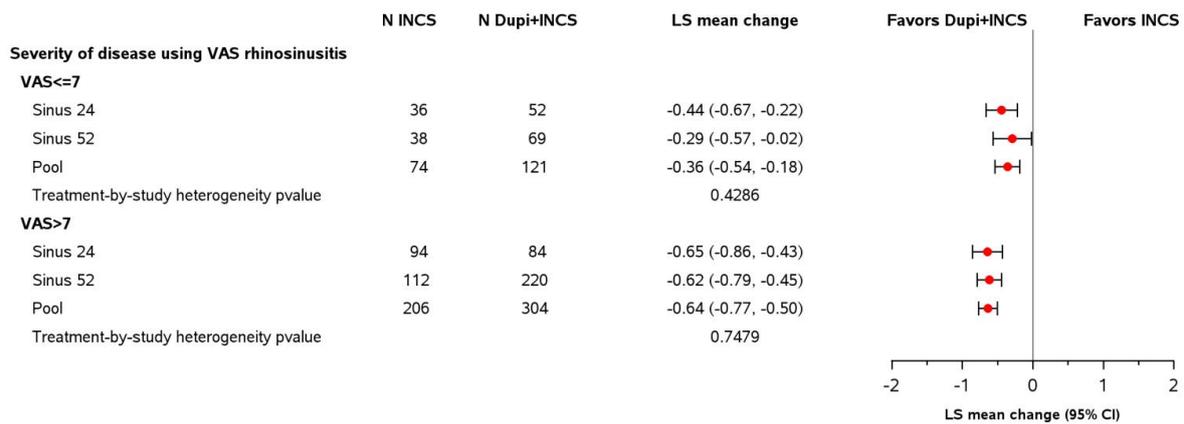


Abbildung 4-147: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior) für die Subgruppe Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7 ; > 7) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

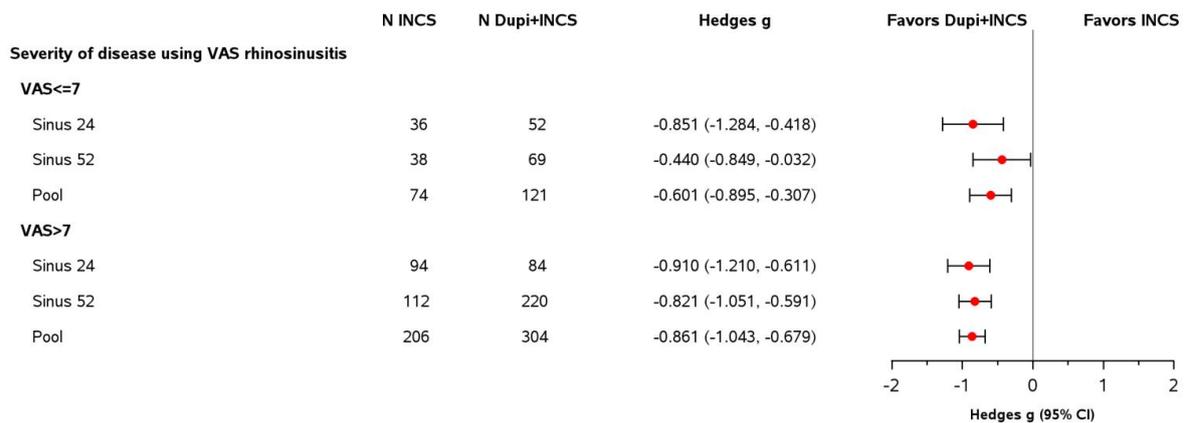


Abbildung 4-148: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior) für die Subgruppe Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7 ; > 7) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

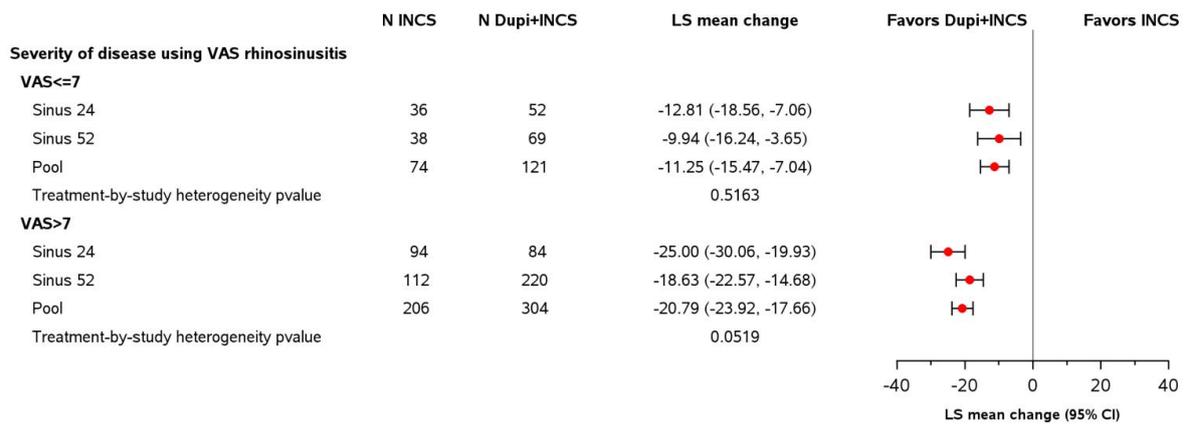


Abbildung 4-149: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores für die Subgruppe Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7 ; > 7) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

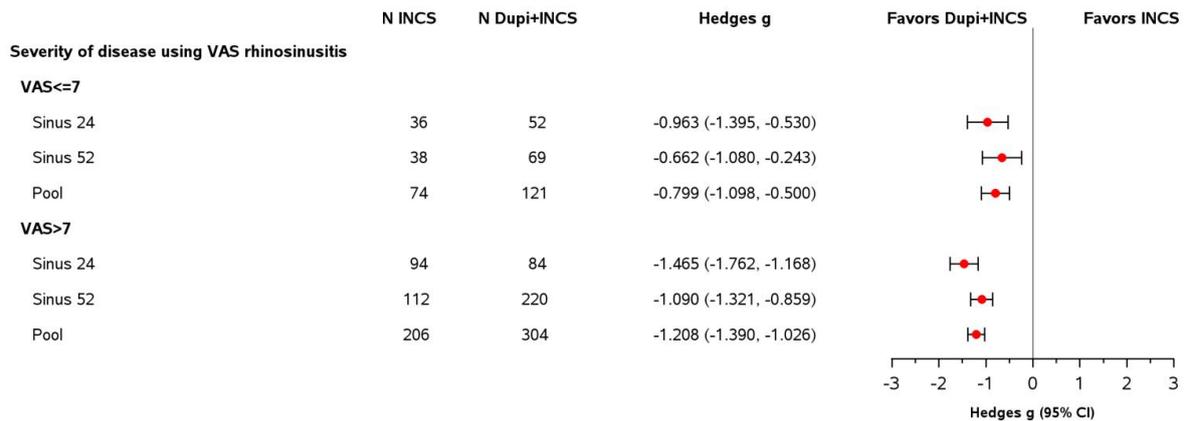


Abbildung 4-150: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores für die Subgruppe Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7 ; > 7) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

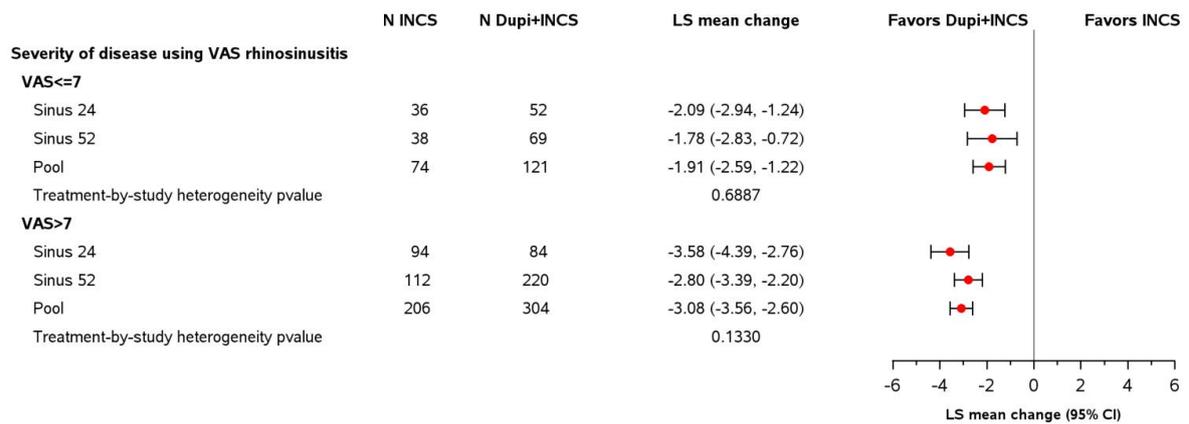


Abbildung 4-151: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis für die Subgruppe Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7 ; > 7) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

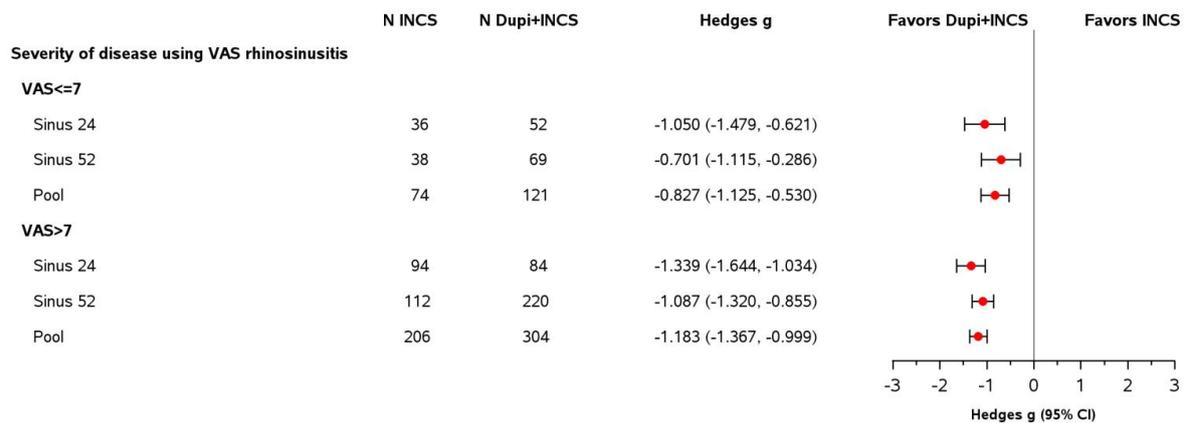


Abbildung 4-152: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis für die Subgruppe Baseline VAS Rhinosinusitis (≤ 7 ; > 7) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

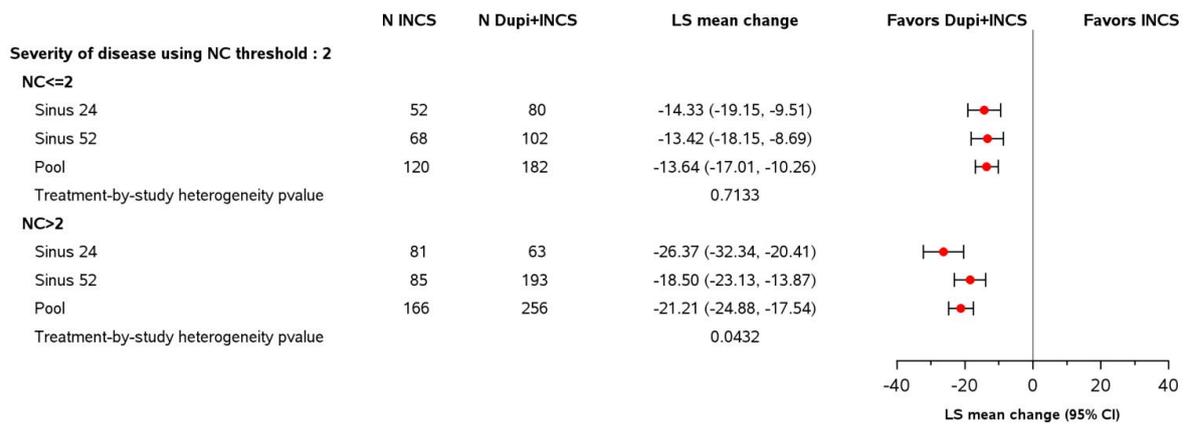


Abbildung 4-153: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores für die Subgruppe Baseline NC I (≤ 2 ; > 2) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

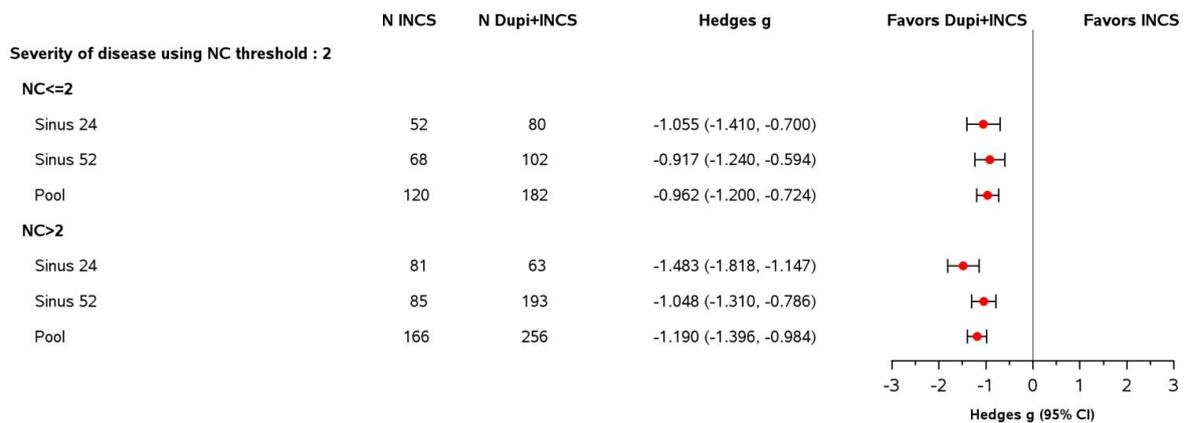


Abbildung 4-154: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores für die Subgruppe Baseline NC I (≤ 2 ; > 2) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

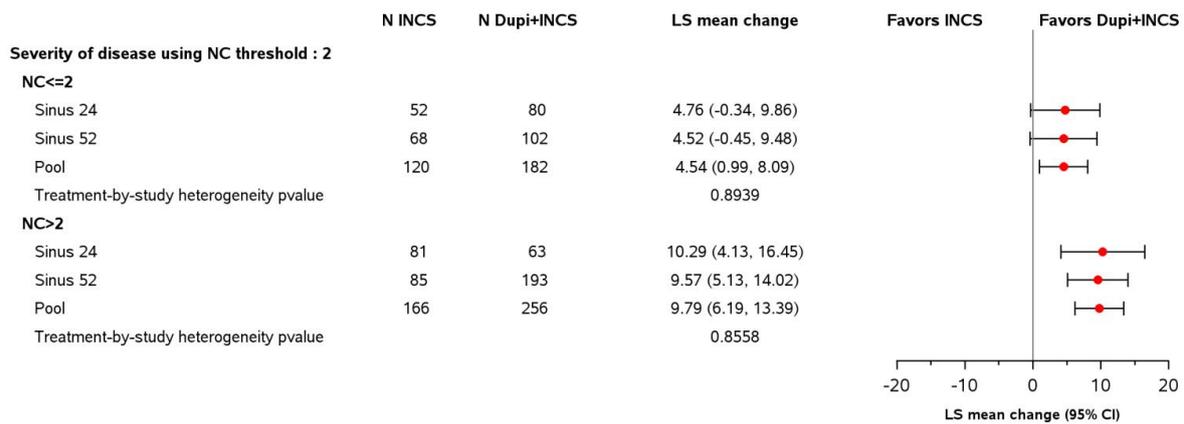


Abbildung 4-155: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D VAS für die Subgruppe Baseline NC I (≤ 2 ; > 2) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

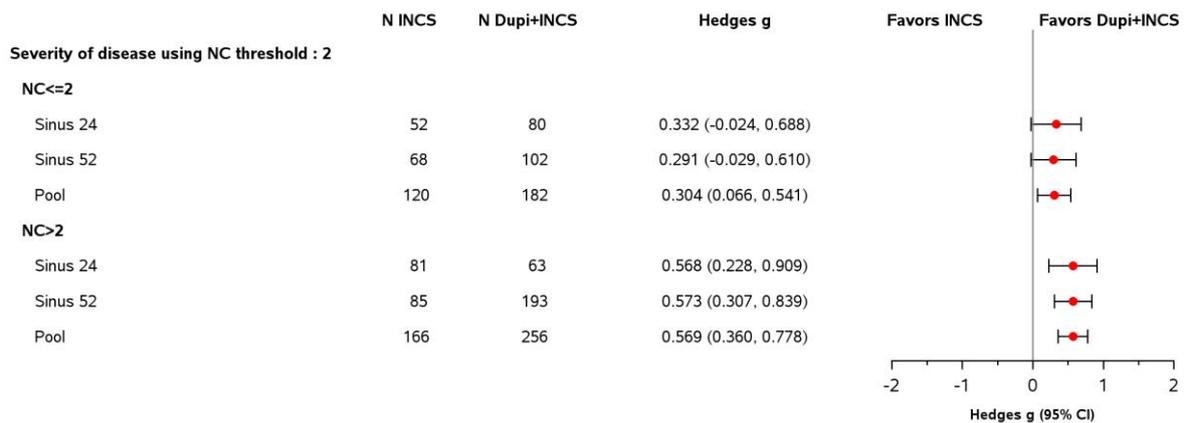


Abbildung 4-156: Forest-Plot zur IPD- Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D VAS für die Subgruppe Baseline NC I (≤ 2 ; > 2) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

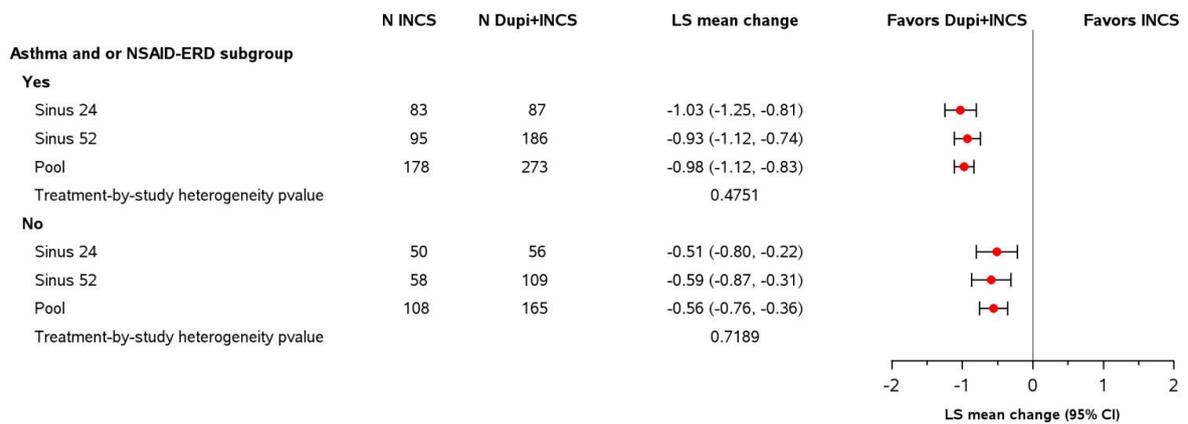


Abbildung 4-157: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

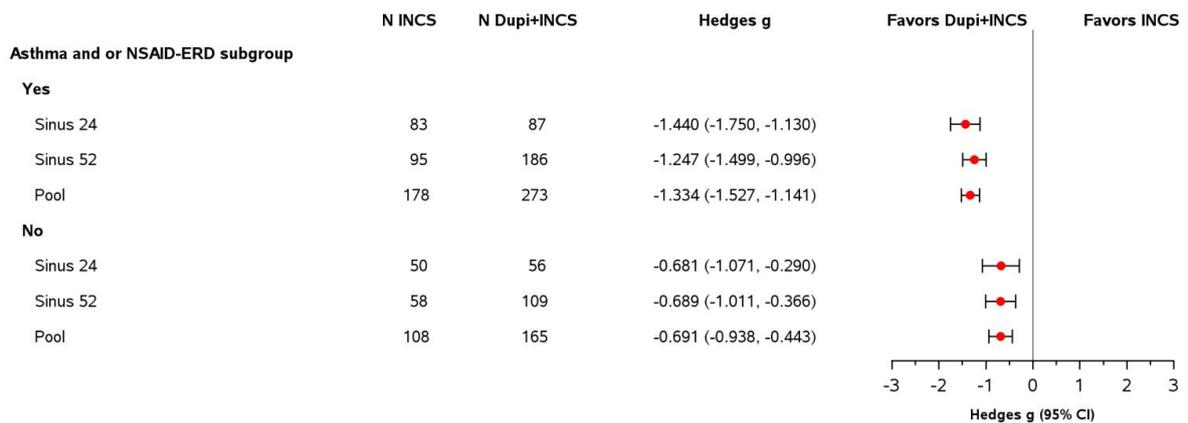


Abbildung 4-158: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores für die Subgruppe Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

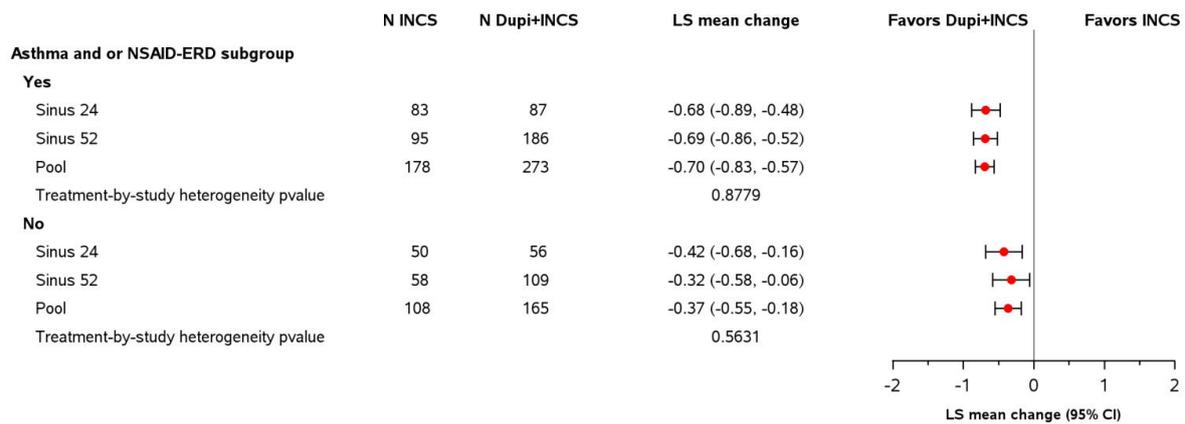


Abbildung 4-159: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Scores für Rhinorrhoe (anterior/posterior) für die Subgruppe Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

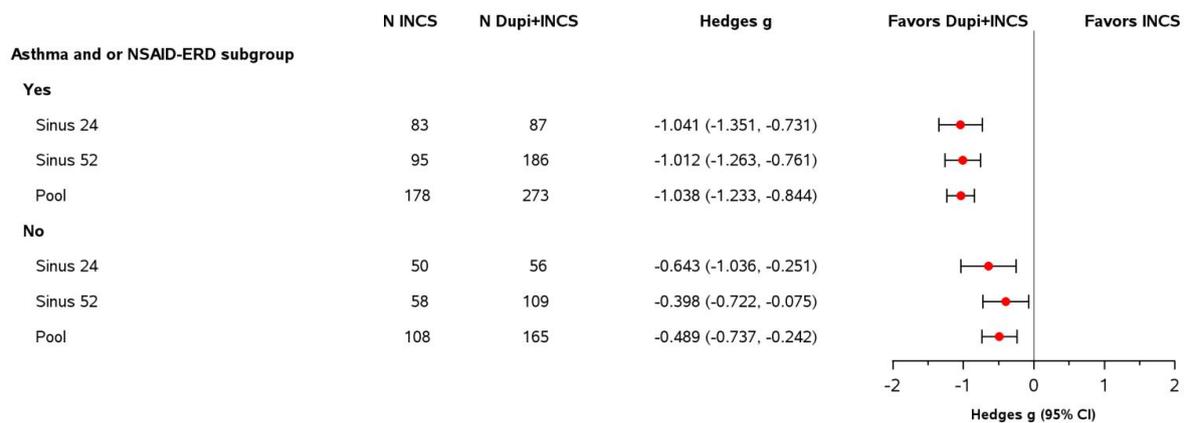


Abbildung 4-160: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Scores für Rhinorrhoe (anterior/posterior) für die Subgruppe Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges‘ g)

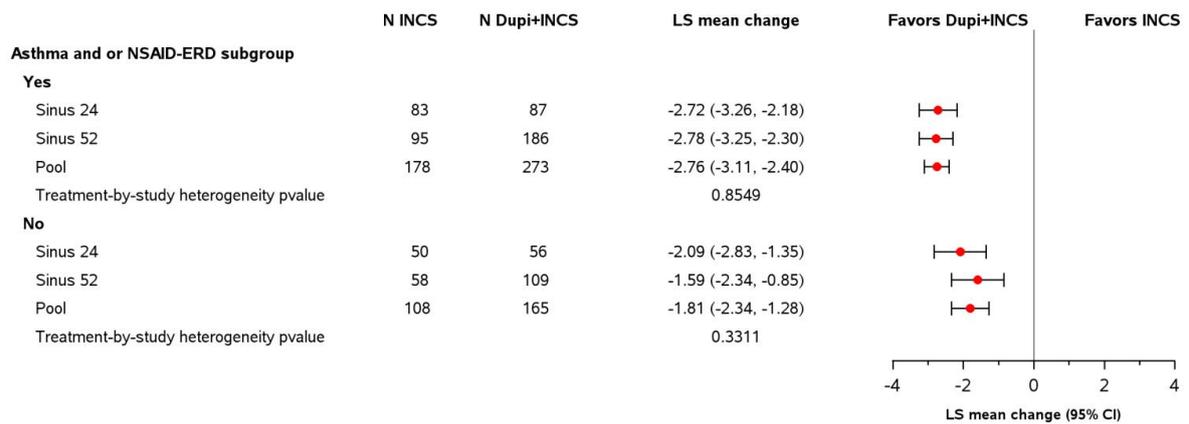


Abbildung 4-161: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des TSS für die Subgruppe Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

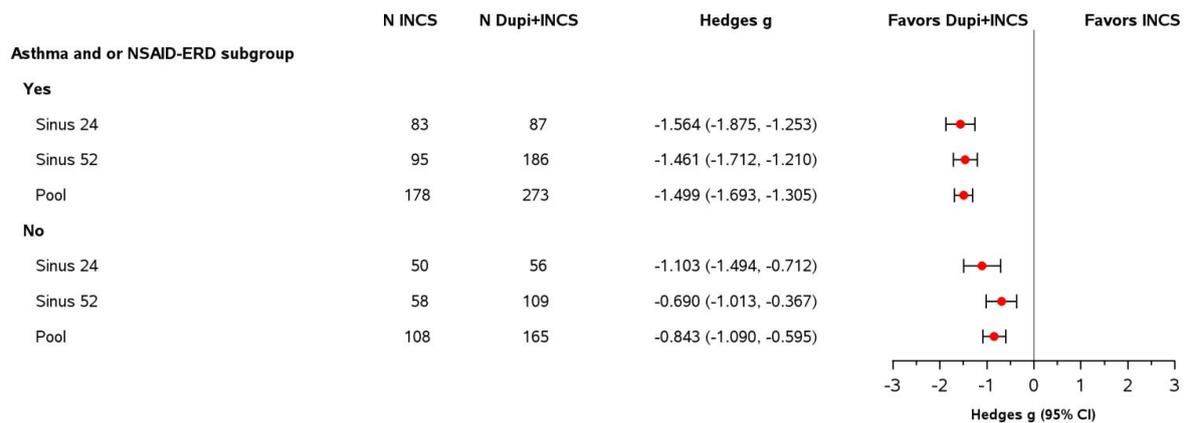


Abbildung 4-162: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des TSS für die Subgruppe Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

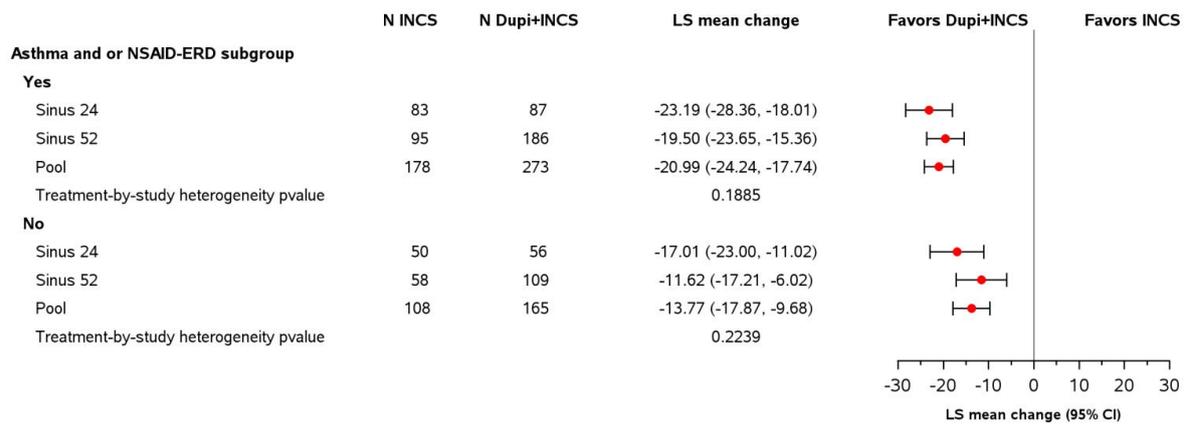


Abbildung 4-163: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores für die Subgruppe Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz)

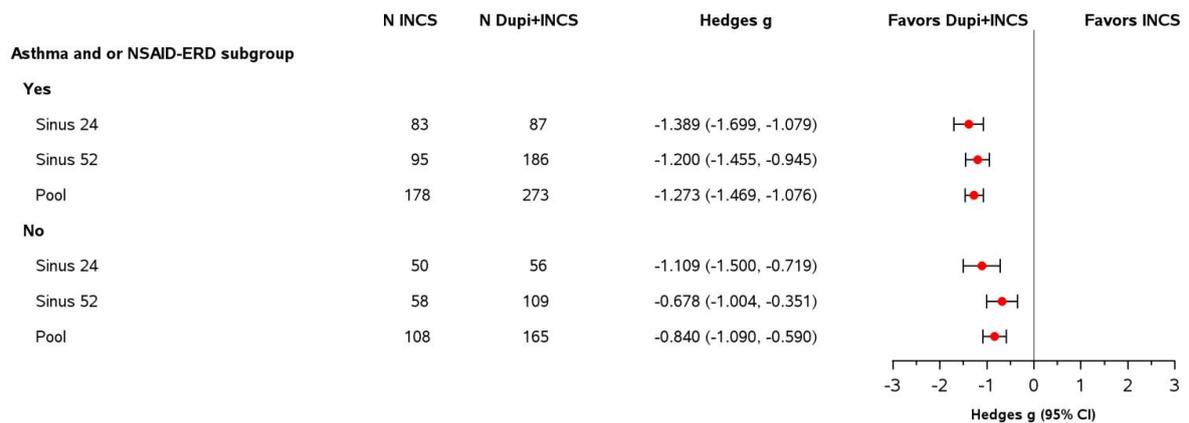


Abbildung 4-164: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22 - Gesamtscore für die Subgruppe Asthma und/oder NSAID-ERD (ja; nein) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

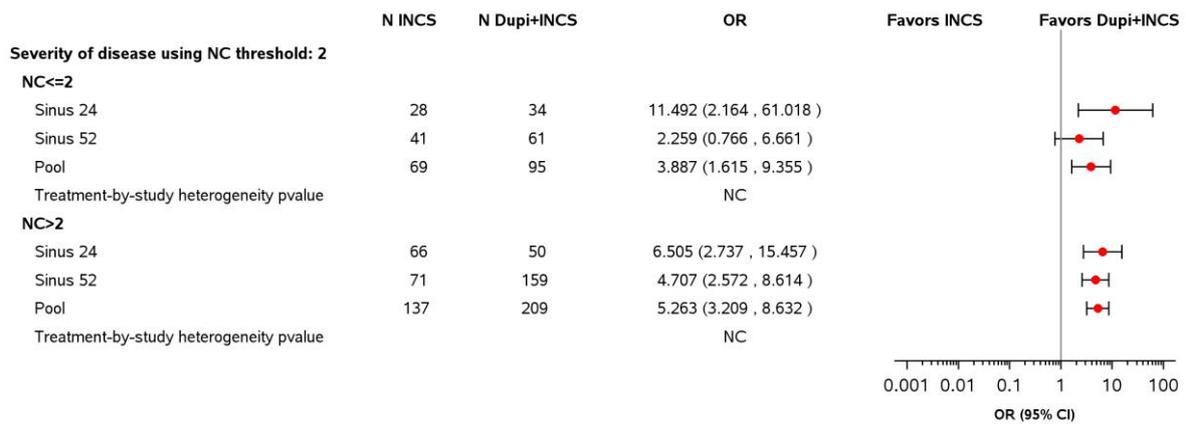


Abbildung 4-165: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für VAS-Rhinosinusitis-Responder für die Subgruppe Baseline NC I (≤ 2 ; > 2) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio)

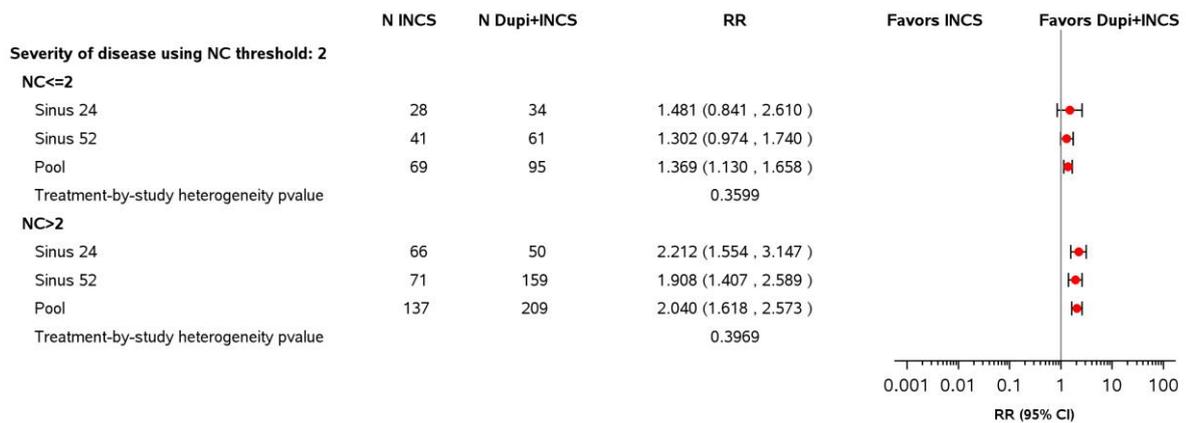


Abbildung 4-166: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für VAS-Rhinosinusitis-Responder für die Subgruppe Baseline NC I (≤ 2 ; > 2) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio)

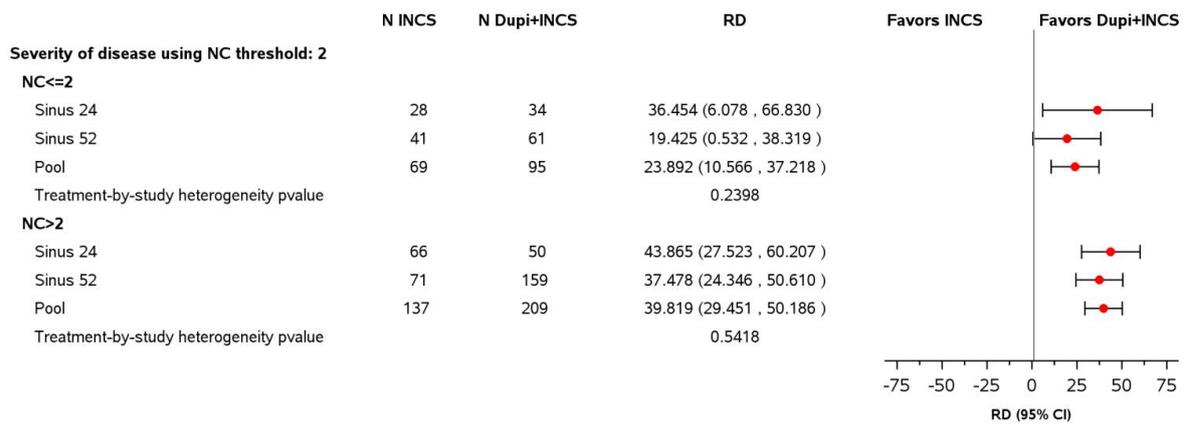


Abbildung 4-167: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für VAS-Rhinosinusitis-Responder für die Subgruppe Baseline NC I ($\leq 2 / > 2$) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz)

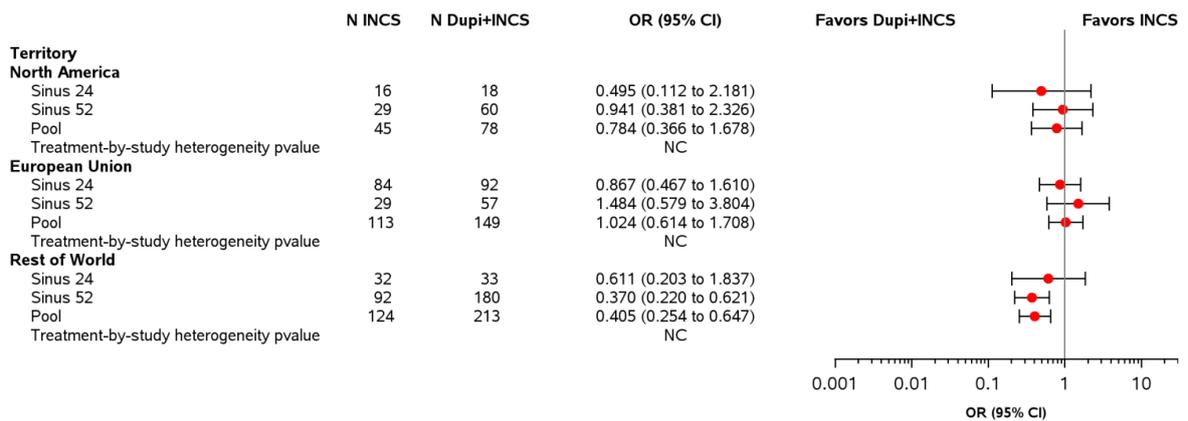


Abbildung 4-168: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio)

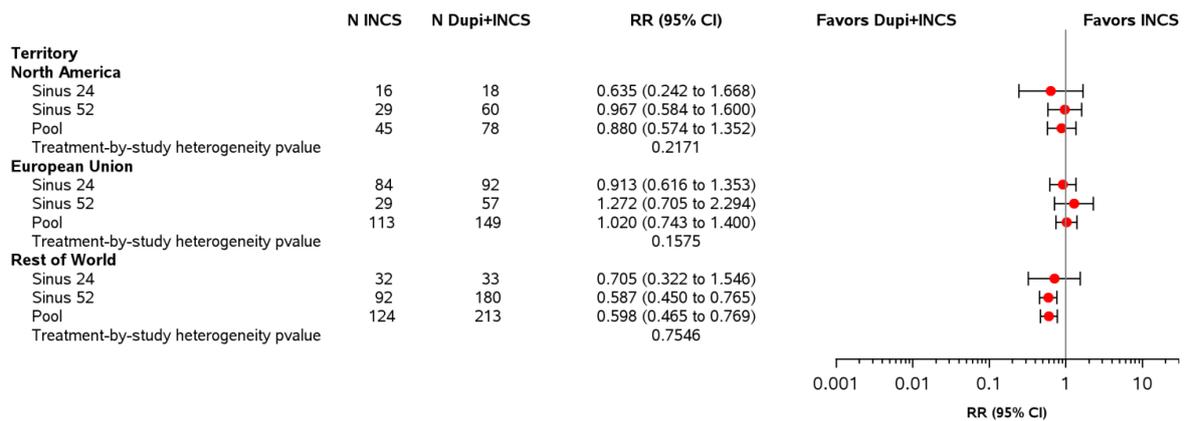


Abbildung 4-169: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio)

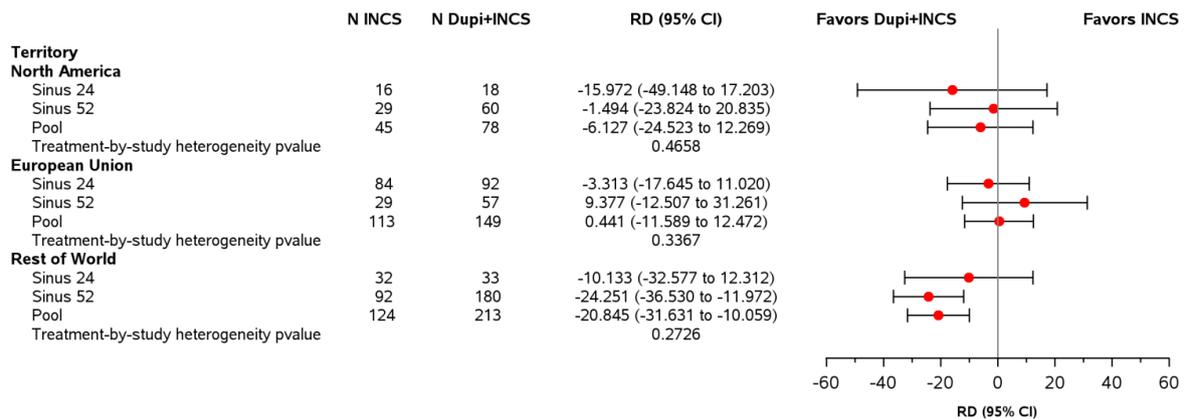


Abbildung 4-170: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppe Region II (Nordamerika; EU; Rest der Welt) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz)

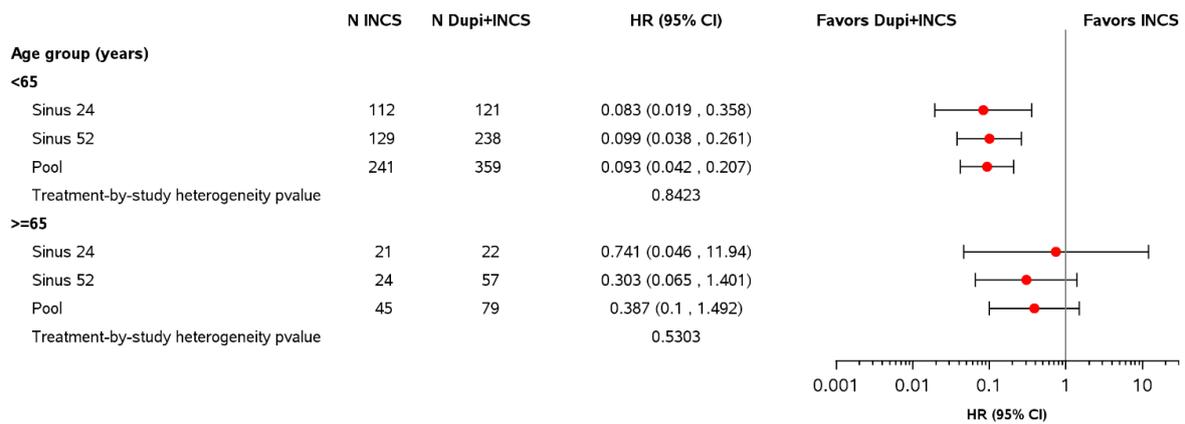


Abbildung 4-171: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio)



Abbildung 4-172: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten NNH-OP für die Subgruppe Alter (< 65; ≥ 65 Jahre) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche 24; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio)

Anhang 4-I: Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte

Tabelle 4-111 (Anhang): Rücklaufquoten für NC in den Studien SINUS-24 und SINUS-52

Studie Woche	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a	
	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)
SINUS-24				
ITT	N = 143		N = 133	
0 (Baseline)	143	143 (100,0)	133	133 (100,0)
4	142	142 (99,3)	133	133 (100,0)
8	141	141 (98,6)	131	130 (97,7)
12	141	140 (97,9)	130	130 (97,7)
16	141	140 (97,9)	131	131 (98,5)
20	139	139 (97,2)	131	129 (97,0)
24	139	139 (97,2)	128	127 (95,5)
SINUS-52 (gepoolte Dupilumab-Arme)				
ITT	N = 295		N = 153	
0 (Baseline)	295	295 (100,0)	153	153 (100,0)
4	295	295 (100,0)	152	152 (99,3)
8	294	294 (99,7)	152	152 (99,3)
12	293	292 (99,0)	150	150 (98,0)
16	292	291 (98,6)	150	149 (97,4)
20	289	289 (98,0)	146	143 (93,5)
24	289	289 (98,0)	141	141 (92,2)
SINUS-52 (Dupilumab-Arm A)				
ITT	N = 150		N = 153	
28	145	145 (96,7)	139	136 (88,9)
32	146	146 (97,3)	137	135 (88,2)
36	144	144 (96,0)	137	137 (89,5)
40	146	146 (97,3)	138	136 (88,9)
44	146	146 (97,3)	137	134 (87,6)
48	145	145 (96,7)	134	134 (87,6)
52	145	145 (96,7)	133	133 (86,9)

a: Mometasonfuroat

b: Für die Angaben zu der Studie SINUS-52 bis Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B), nach Woche 24 beziehen sich die Angaben auf Arm A (Dupilumab Q2W + INCS).

INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; NC: Nasale Kongestion/Obstruktion; ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten

Tabelle 4-112 (Anhang): Rücklaufquoten für Verlust des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52

Studie Woche	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a	
	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)
SINUS-24				
ITT	N =143		N = 133	
0 (Baseline)	143	143 (100,0)	133	133 (100,0)
4	142	142 (99,3)	133	133 (100,0)
8	141	141 (98,6)	131	130 (97,7)
12	141	140 (97,9)	130	130 (97,7)
16	141	140 (97,9)	131	131 (98,5)
20	139	139 (97,2)	131	129 (97,0)
24	139	139 (97,2)	128	127 (95,5)
SINUS-52 (Dupilumab-Arme A +B)				
ITT	N = 295		N = 153	
0 (Baseline)	295	295 (100,0)	153	153 (100,0)
4	295	295 (100,0)	152	152 (99,3)
8	294	294 (99,7)	152	152 (99,3)
12	293	292 (99,0)	150	150 (98,0)
16	292	291 (98,6)	150	149 (97,4)
20	289	289 (98,0)	146	143 (93,5)
24	289	289 (98,0)	141	141 (92,2)
SINUS-52 (Dupilumab-Arm-A)				
ITT	N = 150		N = 153	
28	145	145 (96,7)	139	136 (88,9)
32	146	146 (97,3)	137	135 (88,2)
36	144	144 (96,0)	137	137 (89,5)
40	146	146 (97,3)	138	136 (88,9)
44	146	146 (97,3)	137	134 (87,6)
48	145	145 (96,7)	134	134 (87,6)
52	145	145 (96,7)	133	133 (86,9)

a: Mometasonfuroat

b: Für die Angaben zu der Studie SINUS-52 bis Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B), nach Woche 24 beziehen sich die Angaben auf Arm A (Dupilumab Q2W + INCS).

INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten

Tabelle 4-113 (Anhang): Rücklaufquoten für Rhinorrhoe (anterior/posterior) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52

Studie Woche	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a	
	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)
SINUS-24				
ITT	N =143		N = 133	
0 (Baseline)	143	143 (100,0)	133	133 (100,0)
4	142	142 (99,3)	133	133 (100,0)
8	141	141 (98,6)	131	130 (97,7)
12	140	139 (97,2)	130	130 (97,7)
16	141	138 (96,5)	131	130 (97,7)
20	137	137 (95,8)	129	127 (95,5)
24	139	137 (95,8)	126	125 (94,0)
SINUS-52 (Dupilumab-Arme A+B)				
ITT	N = 295		N = 153	
0 (Baseline)	295	295 (100,0)	153	153 (100,0)
4	295	295 (100,0)	152	152 (99,3)
8	294	294 (99,7)	152	152 (99,3)
12	293	292 (99,0)	150	149 (97,4)
16	292	291 (98,6)	150	148 (96,7)
20	289	289 (98,0)	144	141 (92,2)
24	289	289 (98,0)	139	138 (90,2)
SINUS-52 (Dupilumab-Arm A)				
ITT	N = 150		N = 153	
28	144	144 (96,0)	135	131 (85,6)
32	143	143 (95,3)	132	130 (85,0)
36	140	140 (93,3)	130	130 (85,0)
40	143	143 (95,3)	136	134 (87,6)
44	145	143 (95,3)	136	133 (86,9)
48	143	142 (94,7)	134	132 (86,3)
52	143	143 (95,3)	131	131 (85,6)

a: Mometasonfuroat

b: Für die Angaben zu der Studie SINUS-52 bis Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B), nach Woche 24 beziehen sich die Angaben auf Arm A (Dupilumab Q2W + INCS).

INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; NC: Nasale Kongestion/Obstruktion; ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten

Tabelle 4-114 (Anhang): Rücklaufquoten für TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52

Studie Woche	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a	
	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)
SINUS-24				
ITT	N = 143		N = 133	
0 (Baseline)	143	143 (100,0)	133	133 (100,0)
4	142	142 (99,3)	133	133 (100,0)
8	141	141 (98,6)	131	130 (97,7)
12	140	139 (97,2)	130	130 (97,7)
16	141	138 (96,5)	131	130 (97,7)
20	137	137 (95,8)	129	127 (95,5)
24	139	137 (95,8)	126	125 (94,0)
SINUS-52 (Dupilumab-Arme A+B)				
ITT	N = 295		N = 153	
0 (Baseline)	295	295 (100,0)	153	153 (100,0)
4	295	295 (100,0)	152	152 (99,3)
8	294	294 (99,7)	152	152 (99,3)
12	293	292 (99,0)	150	149 (97,4)
16	292	291 (98,6)	150	148 (96,7)
20	289	289 (98,0)	144	141 (92,2)
24	289	289 (98,0)	139	138 (90,2)
SINUS-52 (Dupilumab-Arm A)				
ITT	N = 150		N = 153	
28	144	144 (96,0)	135	131 (85,6)
32	143	143 (95,3)	132	130 (85,0)
36	140	140 (93,3)	130	130 (85,0)
40	143	143 (95,3)	136	134 (87,6)
44	145	143 (95,3)	136	133 (86,9)
48	143	142 (94,7)	134	132 (86,3)
52	143	143 (95,3)	131	131 (85,6)

a: Mometasonfuroat

b: Für die Angaben zu der Studie SINUS-52 bis Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B), nach Woche 24 beziehen sich die Angaben auf Arm A (Dupilumab Q2W + INCS).

INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten; TSS: Total Symptom Score

Tabelle 4-115 (Anhang): Rücklaufquoten für den SNOT-22 in den Studien SINUS-24 und SINUS-52

Studie Woche	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a	
	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)
SINUS-24				
ITT	N = 143		N = 133	
0 (Baseline)	143	137 (95,8)	133	131 (98,5)
8	142	139 (97,2)	133	132 (99,2)
16	140	136 (95,1)	131	129 (97,0)
24	141	137 (95,8)	128	127 (95,5)
SINUS-52 (Dupilumab-Arme A+B)				
ITT	N = 295		N = 153	
0 (Baseline)	295	292 (99,0)	153	152 (99,3)
4	295	289 (98,0)	152	149 (97,4)
8	293	288 (97,6)	151	146 (95,4)
16	289	280 (94,9)	149	145 (94,8)
24	289	284 (96,3)	142	138 (90,2)
SINUS-52 (Dupilumab-Arm A)				
ITT	N = 150		N = 153	
40	146	140 (93,3)	140	127 (83,0)
52	147	146 (97,3)	136	129 (84,3)
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Angaben zu der Studie SINUS-52 bis Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B), nach Woche 24 beziehen sich die Angaben auf Arm A (Dupilumab Q2W + INCS).</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; SNOT-22: 22-Item Sino-nasal Outcome Test; ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten</p>				

Tabelle 4-116 (Anhang): Rücklaufquoten für den UPSIT in den Studien SINUS-24 und SINUS-52

Studie Woche	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a	
	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)
SINUS-24				
ITT	N = 143		N = 133	
0 (Baseline)	140	140 (97,9)	133	133 (100,0)
8	139	139 (97,2)	129	129 (97,0)
16	141	141 (98,6)	129	129 (97,0)
24	139	139 (97,2)	126	126 (94,7)
SINUS-52 (Dupilumab-Arme A+B)				
ITT	N = 295		N = 153	
0 (Baseline)	287	287 (97,3)	150	150 (98,0)
4	287	287 (97,3)	147	147 (96,1)
8	284	284 (96,3)	149	149 (97,4)
16	288	288 (97,6)	148	148 (96,7)
24	287	287 (97,3)	139	139 (90,8)
SINUS-52 (Dupilumab-Arm A)				
ITT	N = 150		N = 153	
52	140	140 (93,3)	127	127 (83,0)
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Angaben zu der Studie SINUS-52 bis Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B), nach Woche 24 beziehen sich die Angaben auf Arm A (Dupilumab Q2W + INCS).</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test; ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten</p>				

Tabelle 4-117 (Anhang): Rücklaufquoten für die VAS Rhinosinusitis in den Studien SINUS-24 und SINUS-52

Studie Woche	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a	
	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)
SINUS-24				
ITT	N = 143		N = 133	
0 (Baseline)	143	136 (95,1)	133	130 (97,7)
2	140	134 (93,7)	130	129 (97,0)
4	141	136 (95,1)	133	129 (97,0)
8	141	135 (94,4)	130	129 (97,0)
16	140	135 (94,4)	131	127 (95,5)
24	141	136 (95,1)	128	124 (93,2)
SINUS-52 (Dupilumab-Arme A+B)				
ITT	N = 295		N = 153	
0 (Baseline)	295	289 (98,0)	153	150 (98,0)
2	292	284 (96,3)	150	148 (96,7)
4	293	284 (96,3)	152	147 (96,1)
8	293	286 (96,9)	151	142 (92,8)
16	289	280 (94,9)	149	140 (91,5)
24	289	282 (95,6)	142	137 (89,5)
SINUS-52 (Dupilumab-Arm A)				
ITT	N = 150		N = 153	
40	146	140 (93,3)	140	126 (82,4)
52	147	141 (94,0)	136	123 (80,4)
a: Mometasonfuroat				
b: Für die Angaben zu der Studie SINUS-52 bis Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B), nach Woche 24 beziehen sich die Angaben auf Arm A (Dupilumab Q2W + INCS).				
INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; VAS: Visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten				

Tabelle 4-118 (Anhang): Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52

Studie Woche	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a	
	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)
SINUS-24				
ITT	N = 143		N = 133	
0 (Baseline)	143	136 (95,1)	133	130 (97,7)
24	142	138 (96,5)	133	129 (97,0)
SINUS-52 (Dupilumab-Arme A+B)				
ITT	N = 295		N = 153	
0 (Baseline)	295	289 (98,0)	153	151 (98,7)
16	295	279 (94,6)	152	144 (94,1)
24	289	282 (95,6)	142	137 (89,5)
SINUS-52 (Dupilumab-Arm A)				
ITT	N = 150		N = 153	
40	146	140 (93,3)	140	126 (82,4)
52	147	140 (93,3)	136	123 (80,4)
<p>a: Mometasonfuroat</p> <p>b: Für die Angaben zu der Studie SINUS-52 bis Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B), nach Woche 24 beziehen sich die Angaben auf Arm A (Dupilumab Q2W + INCS).</p> <p>INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; EQ-5D: European Quality of Life Five Dimensions; VAS: Visuelle Analogskala; ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten</p>				

Tabelle 4-119 (Anhang): Rücklaufquoten für Verlust des Geschmackssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52

Studie Woche	Dupilumab Q2W + INCS ^{a,b}		INCS ^a	
	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)	Anzahl Patienten, die an der Visite teilgenommen haben (N)	Anzahl vollständiger Fragebögen bezo- gen auf die ITT Population (%)
SINUS-24				
ITT	N = 143		N = 133	
0 (Baseline)	138	136 (95,1)	131	131 (98,5)
2	142	134 (93,7)	133	129 (97,0)
4	141	136 (95,1)	133	128 (96,2)
8	141	135 (94,4)	130	128 (96,2)
16	140	135 (94,4)	131	126 (94,7)
24	141	136 (95,1)	129	125 (94,0)
SINUS-52 (Dupilumab-Arme A+B)				
ITT	N = 295		N = 153	
0 (Baseline)	289	289 (98,0)	152	151 (98,7)
2	295	283 (95,9)	152	147 (96,1)
4	293	284 (96,3)	152	147 (96,1)
8	293	285 (96,6)	151	142 (92,8)
16	289	280 (94,9)	149	140 (91,5)
24	289	282 (95,6)	143	137 (89,5)
SINUS-52 (Dupilumab-Arm A)				
ITT	N = 150		N = 153	
40	146	140 (93,3)	139	126 (82,4)
52	147	141 (94,0)	135	123 (80,4)
a: Mometasonfuroat				
b: Für die Angaben zu der Studie SINUS-52 bis Woche 24 wurden die Behandlungsgruppen mit Dupilumab + INCS gepoolt (Arm A + B), nach Woche 24 beziehen sich die Angaben auf Arm A (Dupilumab Q2W + INCS).				
INCS: Intranasale Kortikosteroide; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten				

Anhang 4-J: IPD-Meta-Analyse der Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT

Im Folgenden sind ergänzend die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse zu End-of-Treatment (EOT), dargestellt. Für diese Analyse wurden alle Daten zu EOT, also in SINUS-24 zu Woche 24 und in SINUS-52 zu Woche 52, für Dupilumab 300 mg Q2W + INCS zusammengefasst. Aus SINUS-24 wurden die Daten für 300 mg Dupilumab Q2W + INCS (Arm A) zu Woche 24 und aus SINUS-52 die Daten für 300 mg Dupilumab Q2W + INCS (Arm A) zu Woche 52 herangezogen. Die Ergebnisdarstellung erfolgt entsprechend der Darstellung der Meta-Analyse zu Woche 24 in Abschnitt 4.3 anhand der Forest-Plots. Da die IPD-Meta-Analyse zu EOT nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird (siehe Abschnitt 4.2.5.3), wird von der Beschreibung der Ergebnisse sowie der Darstellung von Subgruppenanalysen abgesehen.

Mortalität

Für den Endpunkt Mortalität wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da in den relevanten Studienarmen und Beobachtungszeiträumen der Studien SINUS-24 und SINUS-52 kein Patient verstarb.

Morbidität

Veränderung der nasalen Kongestion/Obstruktion (NC)

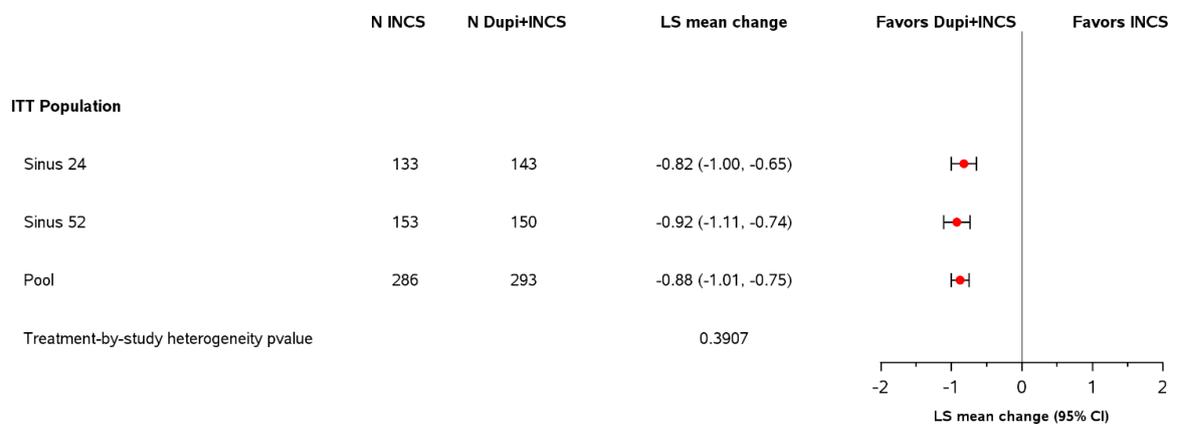


Abbildung 4-173: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

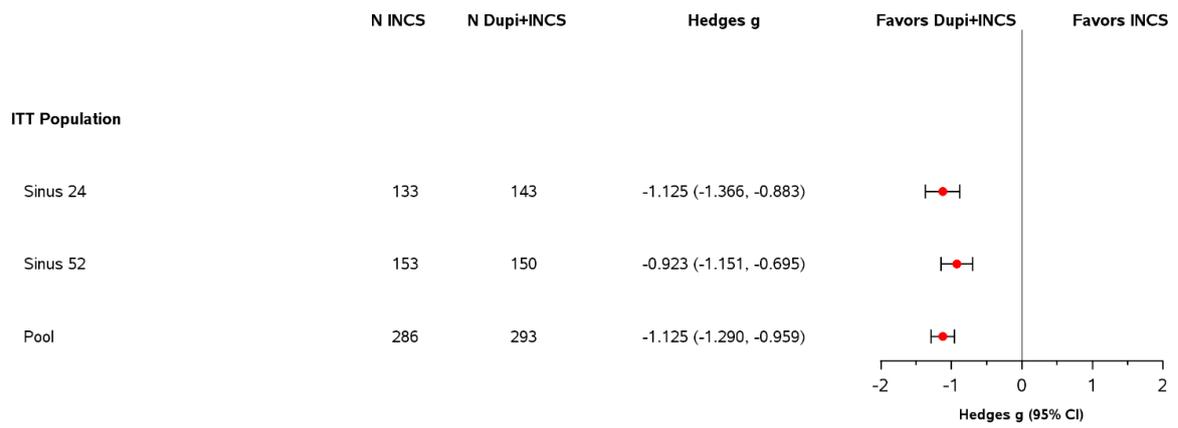


Abbildung 4-174: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des NC-Scores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im NC-Score

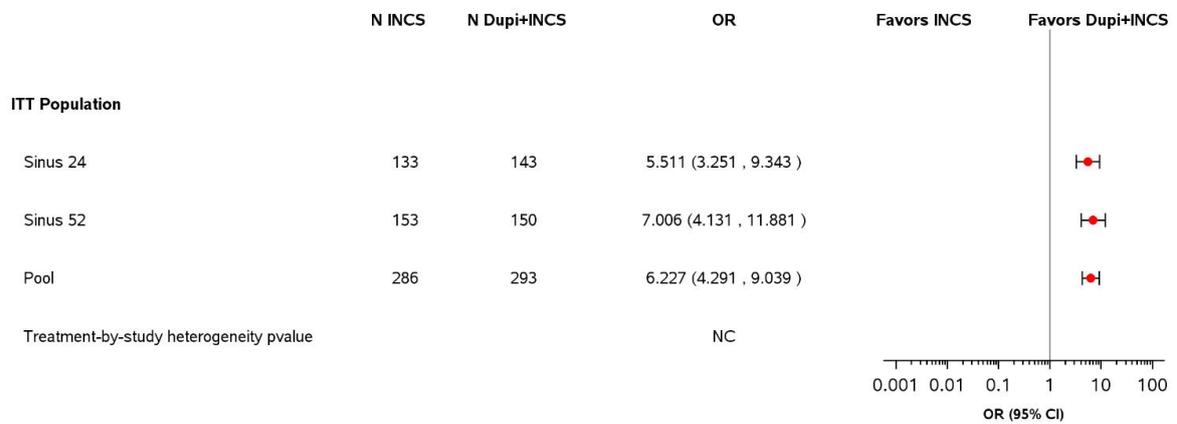


Abbildung 4-175: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im NC-Score in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

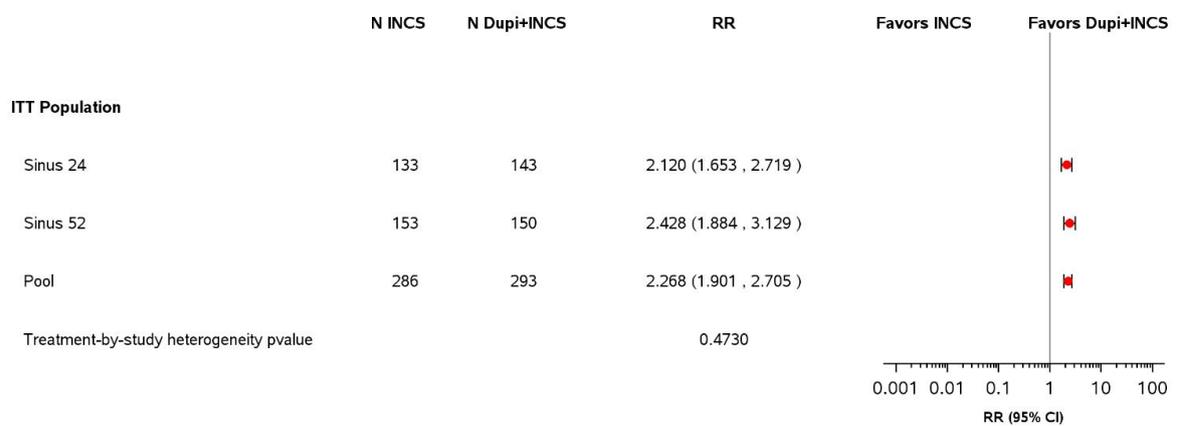


Abbildung 4-176: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im NC-Score in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

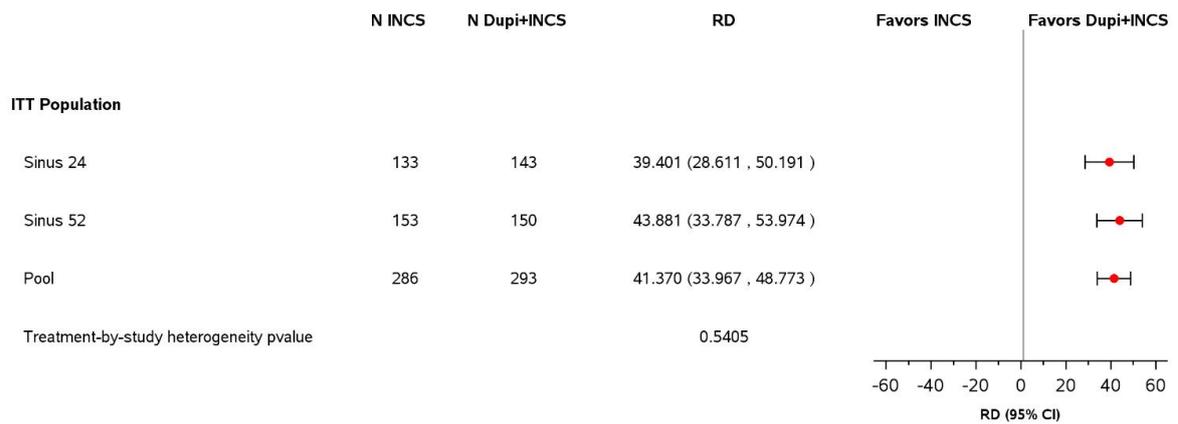


Abbildung 4-177: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 0,9$ im NC-Score in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Veränderung des Verlusts des Geruchssinns

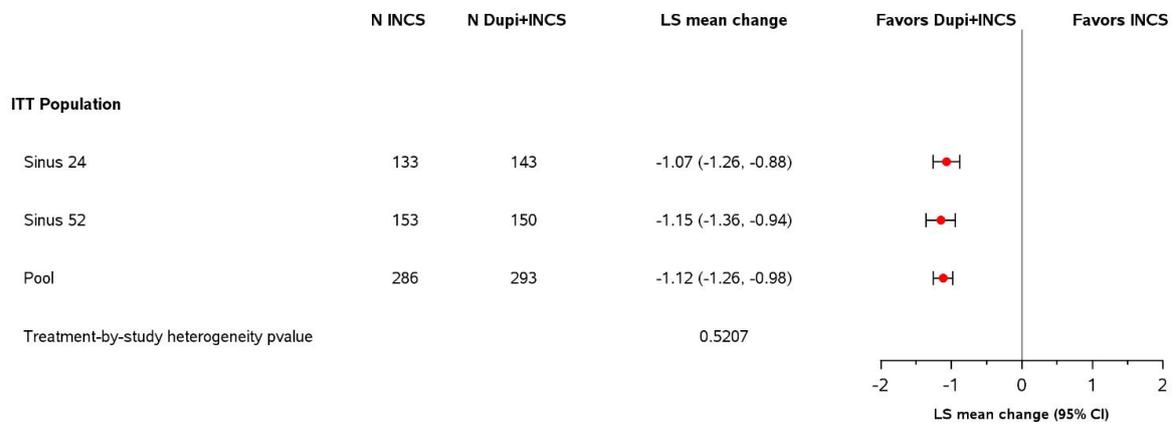


Abbildung 4-178: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Verlusts des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

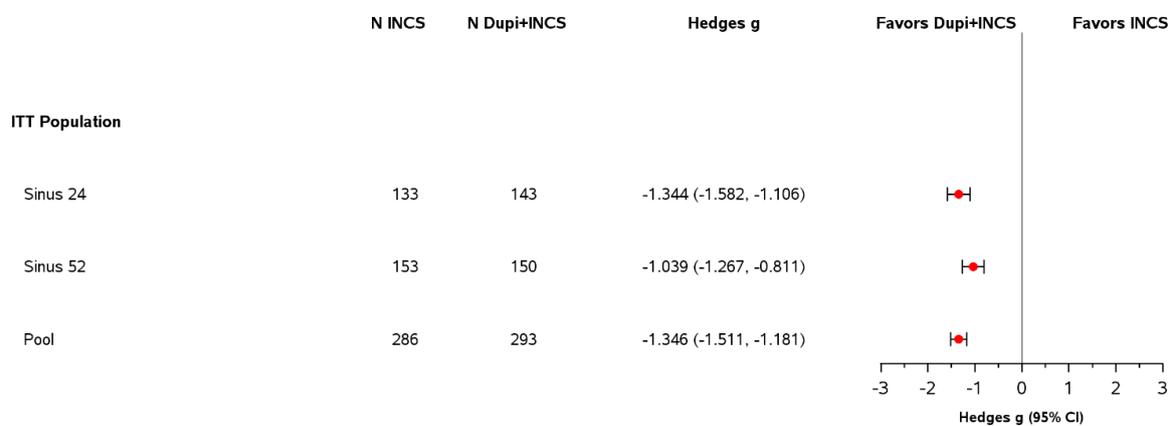


Abbildung 4-179: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Verlusts des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ im Verlust des Geruchssinns

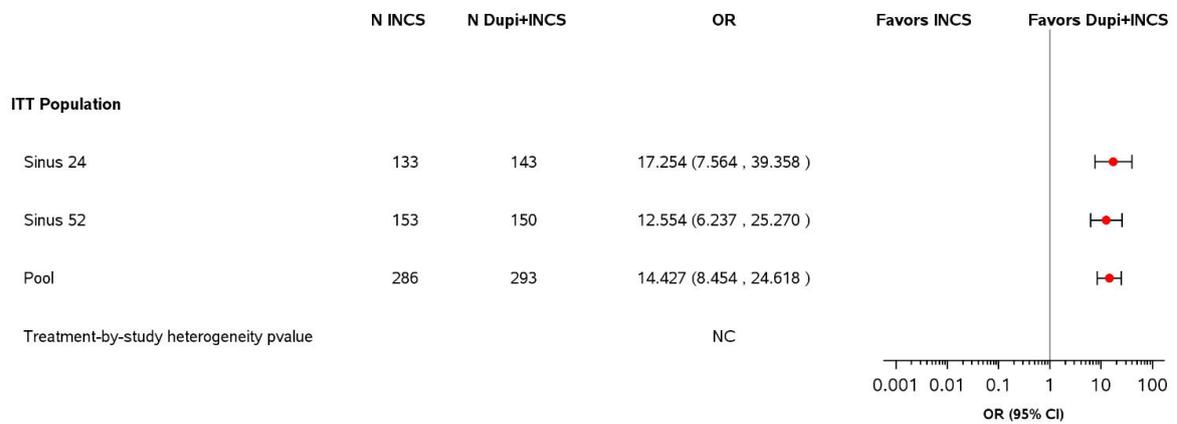


Abbildung 4-180: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ im Score für den Verlust des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

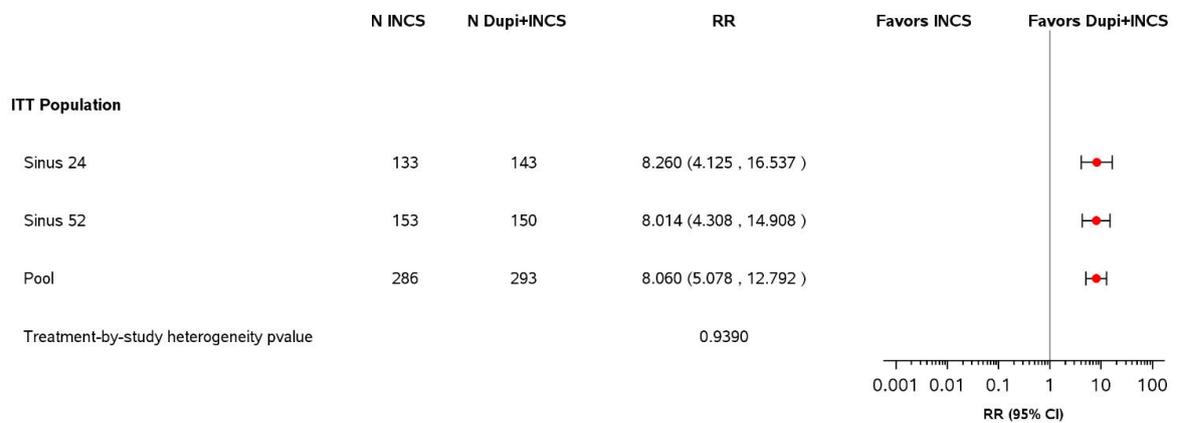


Abbildung 4-181: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ im Score für den Verlust des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

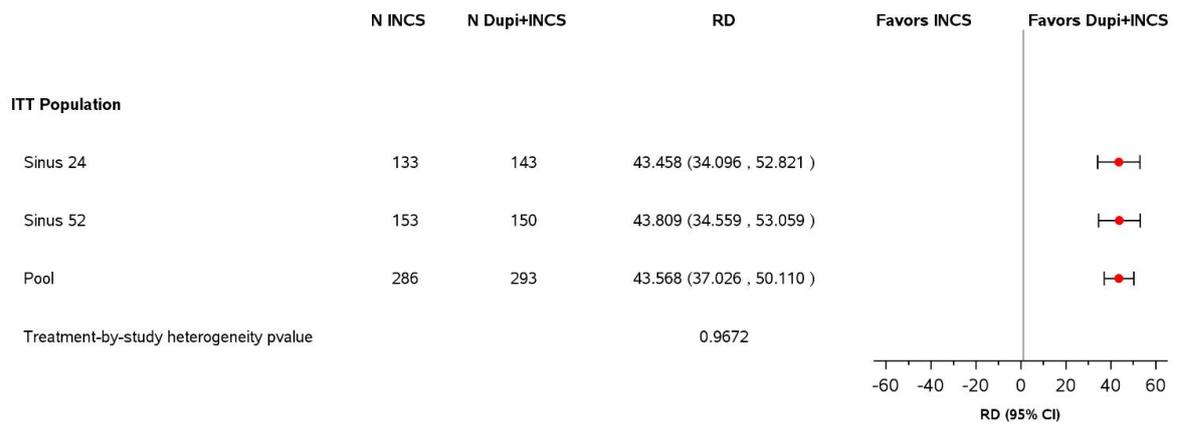


Abbildung 4-182: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 1,28$ im Score für den Verlust des Geruchssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior)

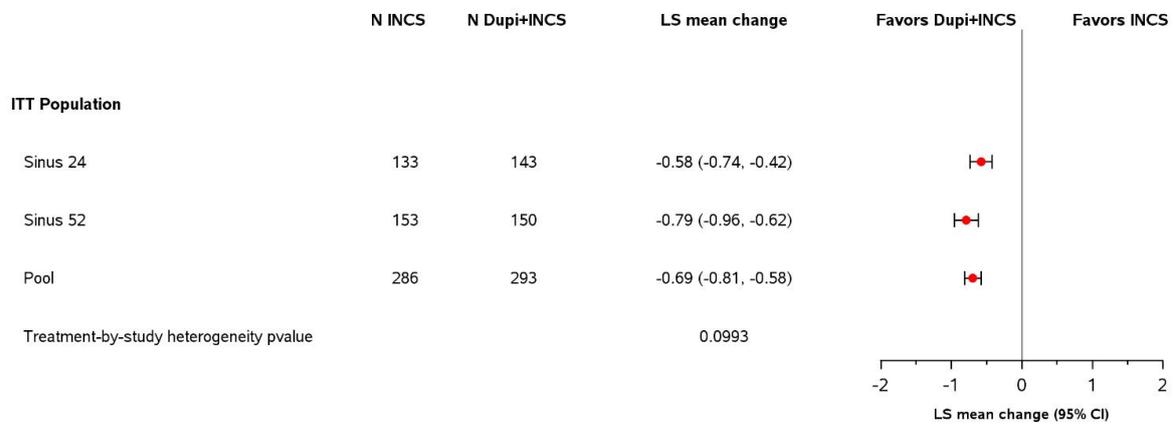


Abbildung 4-183: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

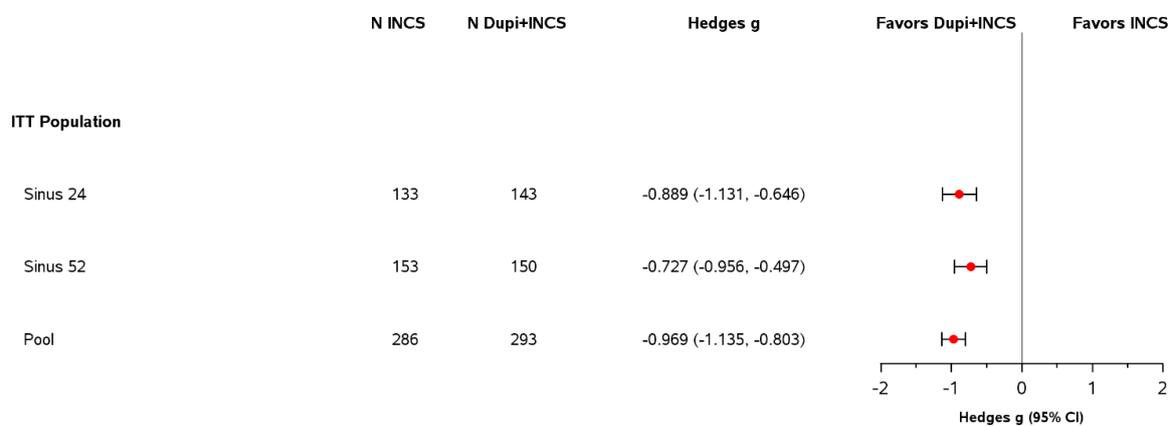


Abbildung 4-184: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der Rhinorrhoe (anterior/posterior) in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

Veränderung des Total Symptom Score (TSS)

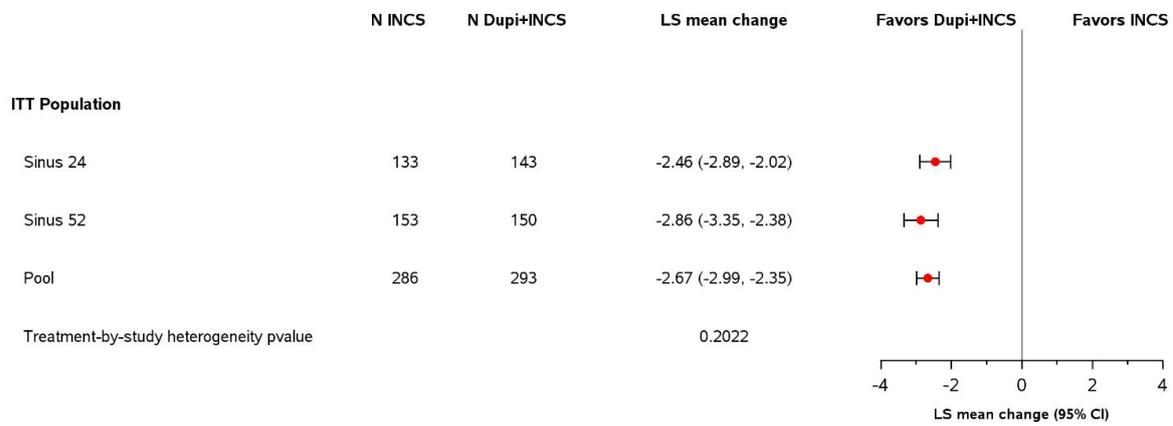


Abbildung 4-185: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

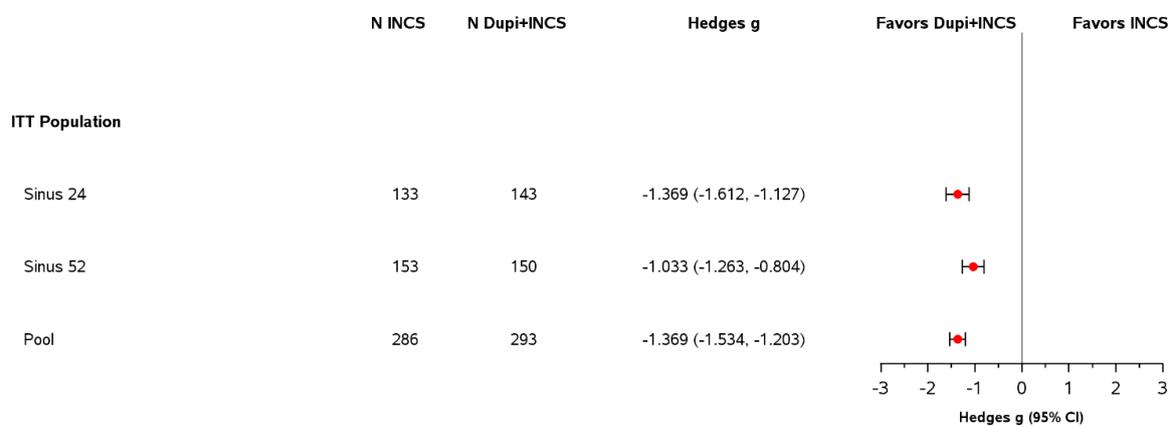


Abbildung 4-186: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges^c g)

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ im TSS

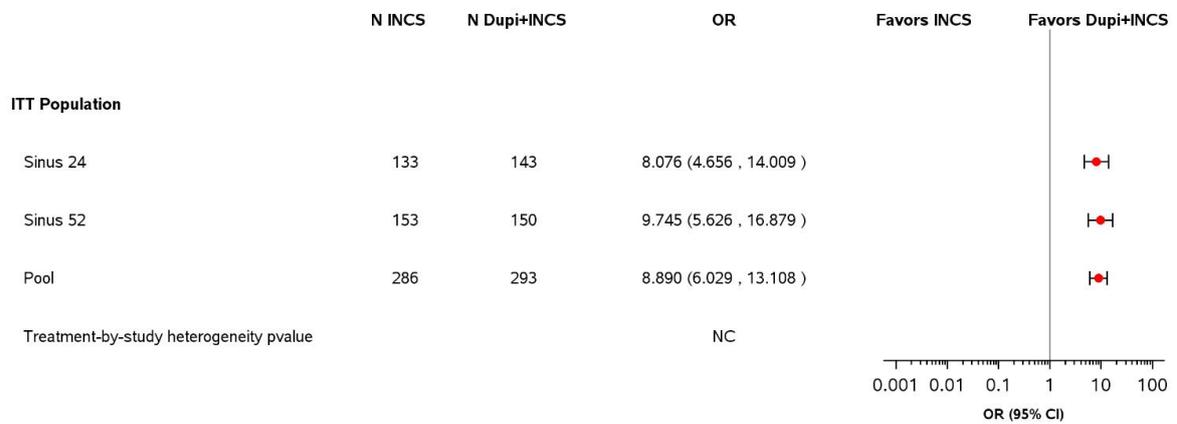


Abbildung 4-187: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ im TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

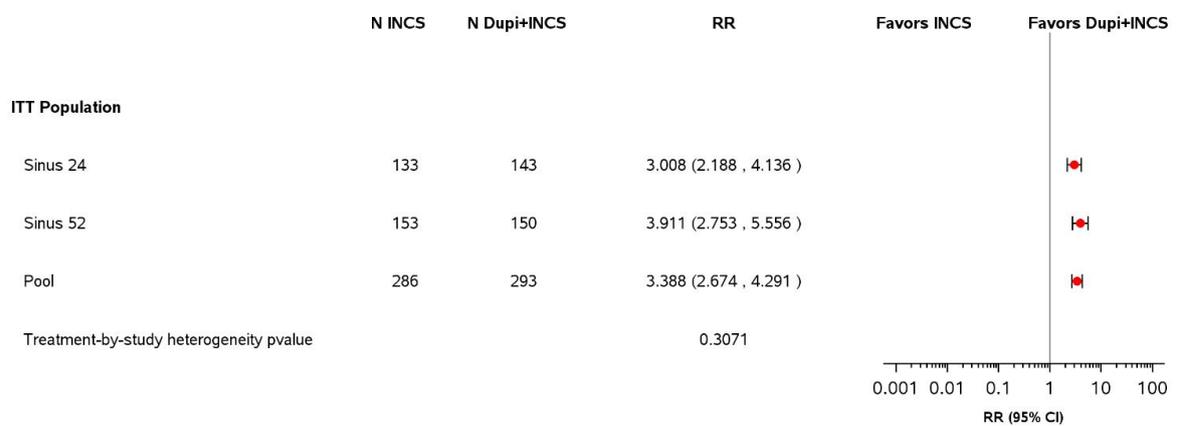


Abbildung 4-188: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ im TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

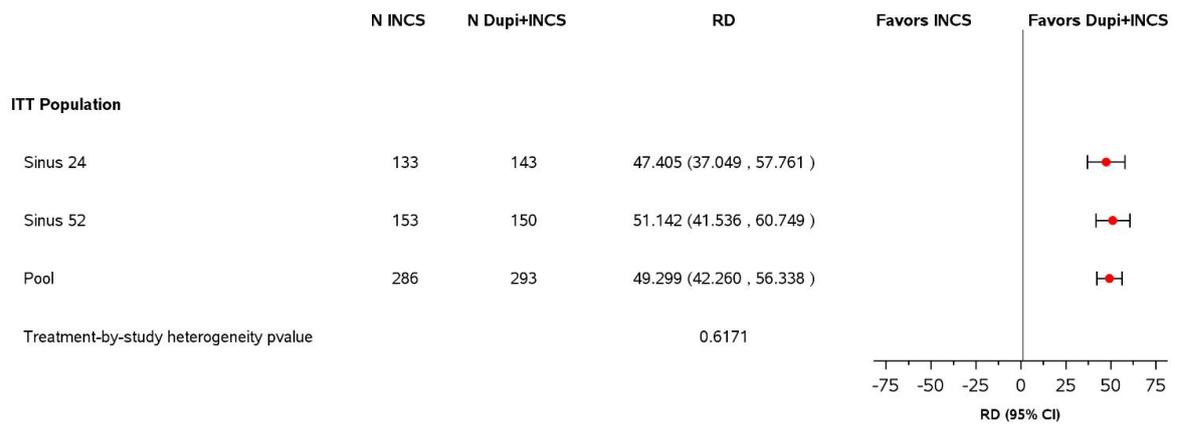


Abbildung 4-189: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 2,67$ im TSS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores

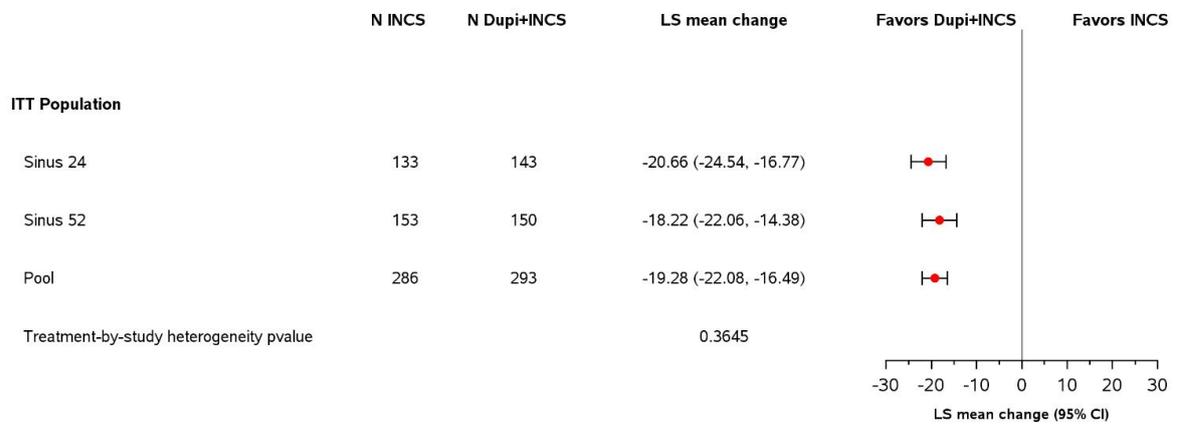


Abbildung 4-190: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

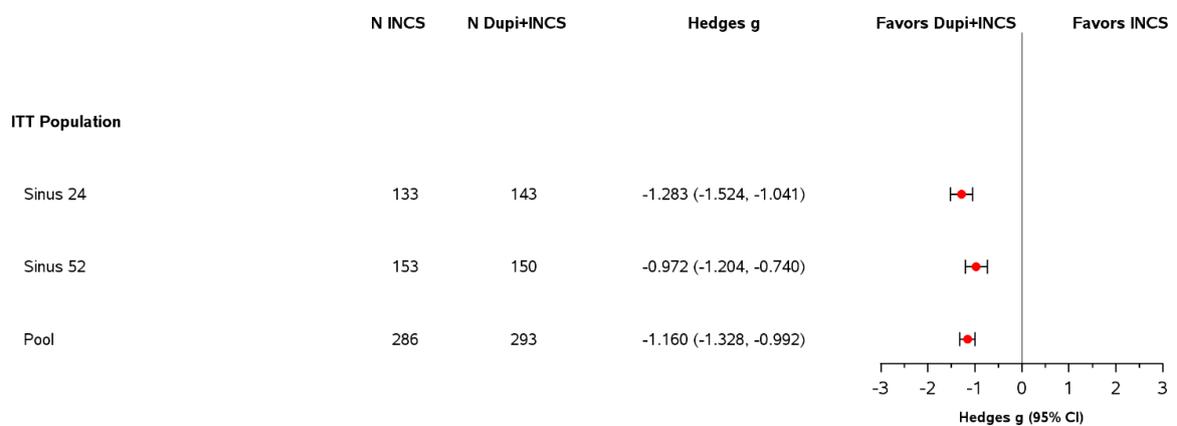


Abbildung 4-191: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SNOT-22-Gesamtscores Baseline in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges‘ g)

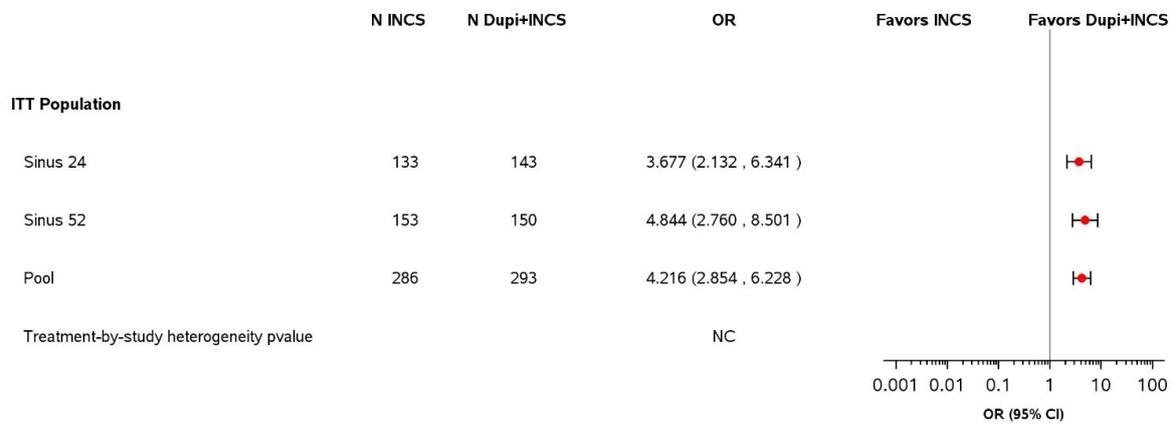
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ im SNOT-22-Gesamtscore

Abbildung 4-192: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ im SNOT-22-Gesamtscore in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

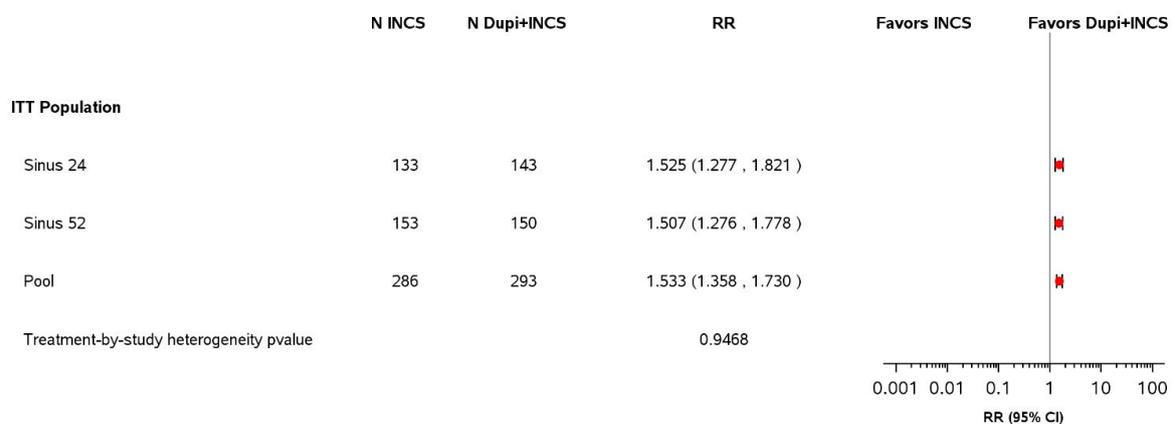


Abbildung 4-193: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ im SNOT-22-Gesamtscore in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

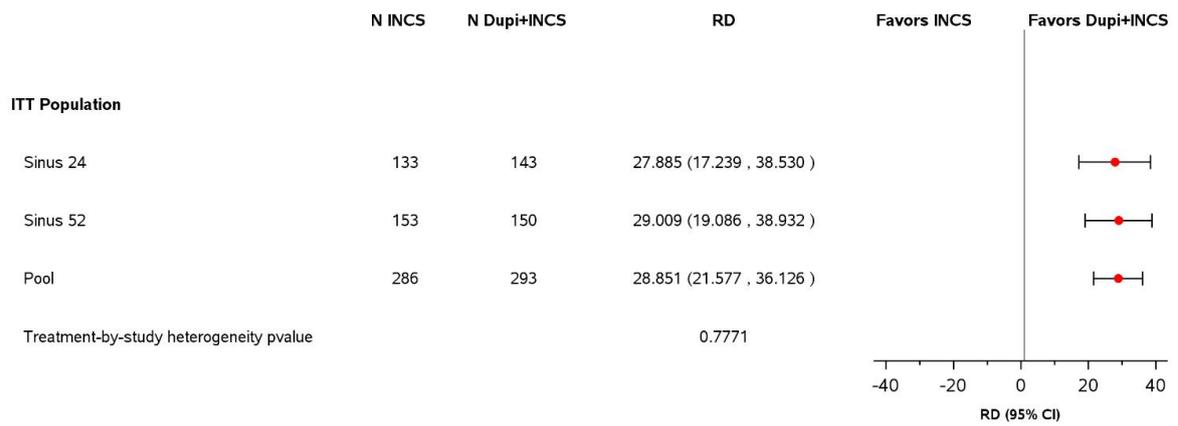


Abbildung 4-194: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von $\geq 8,9$ im SNOT-22-Gesamtscore in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Veränderung des UPSIT-Scores

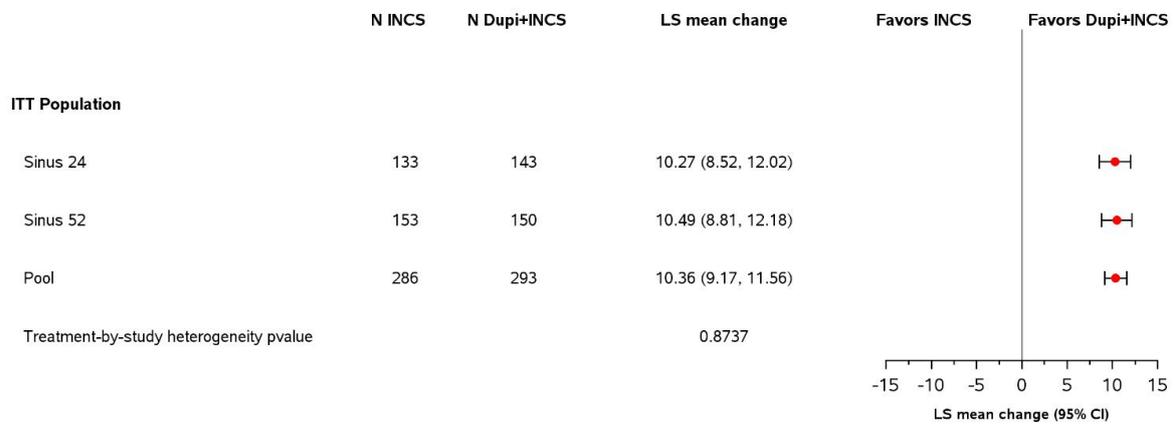


Abbildung 4-195: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des UPSIT-Scores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

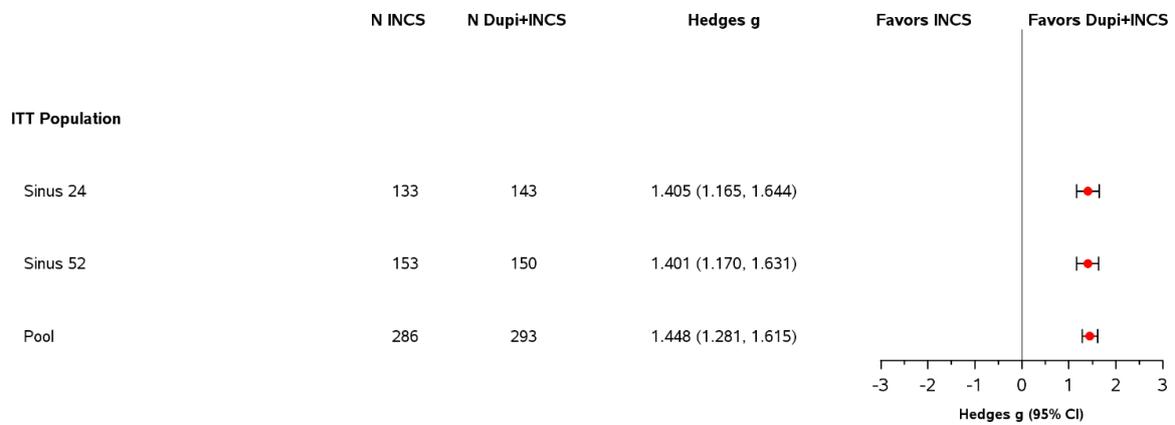


Abbildung 4-196: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des UPSIT-Scores in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges‘ g)

Anteil der Patienten mit Anosmie zu Baseline (UPSIT ≤ 18), die zu Woche 24 bzw. 52 keine Anosmie aufweisen (UPSIT > 18)

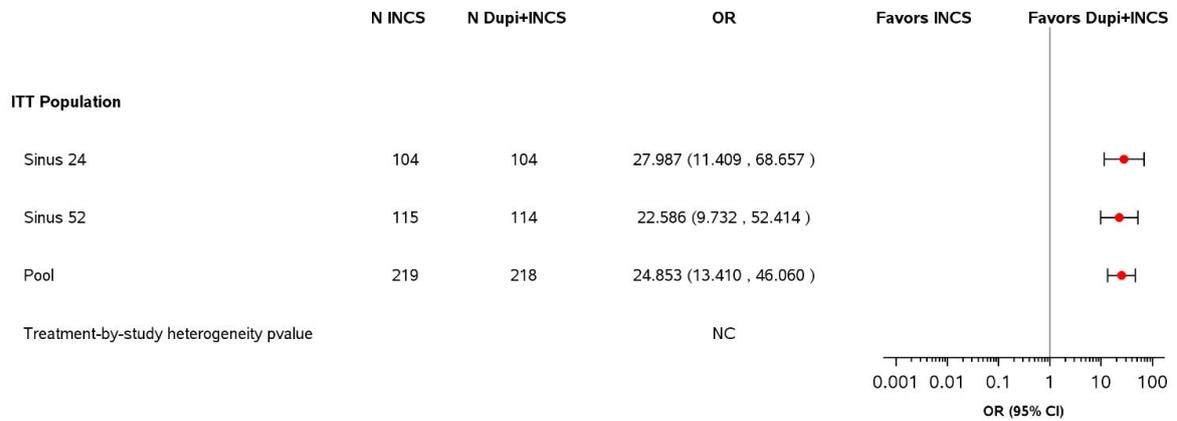


Abbildung 4-197: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der UPSIT-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

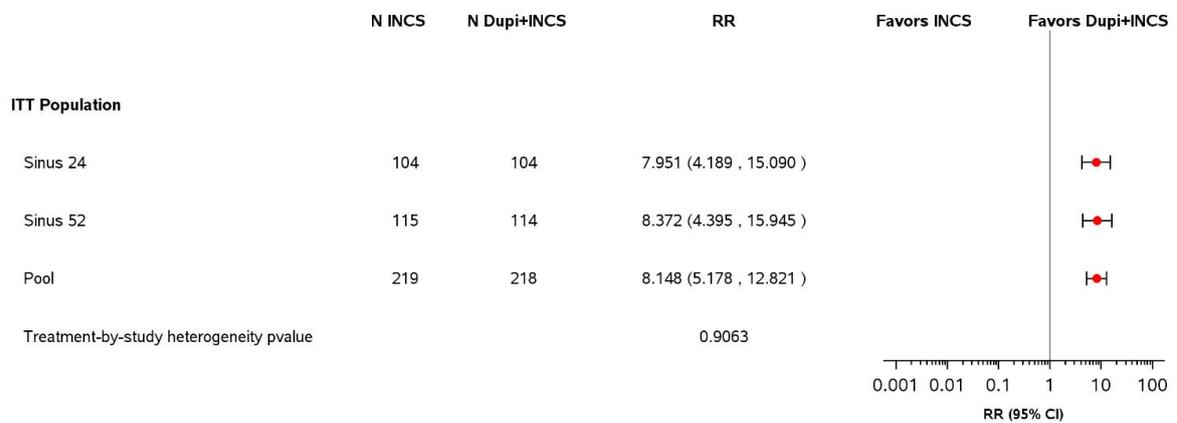


Abbildung 4-198: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der UPSIT-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

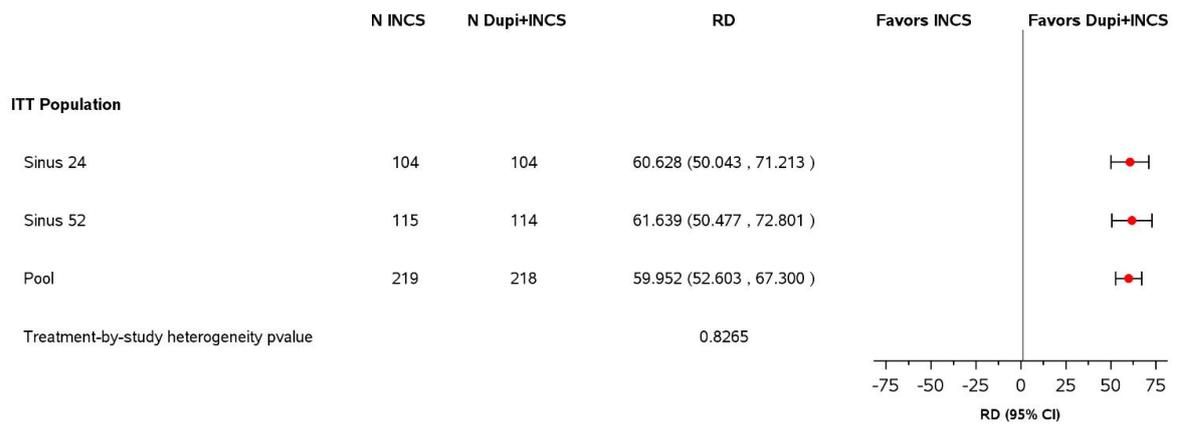


Abbildung 4-199: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der UPSIT-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Veränderung der VAS Rhinosinusitis

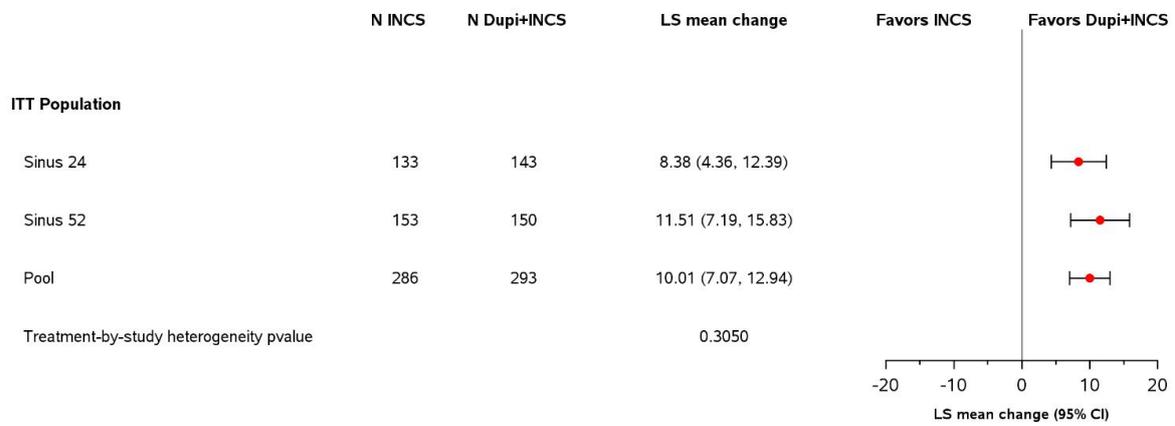


Abbildung 4-200: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

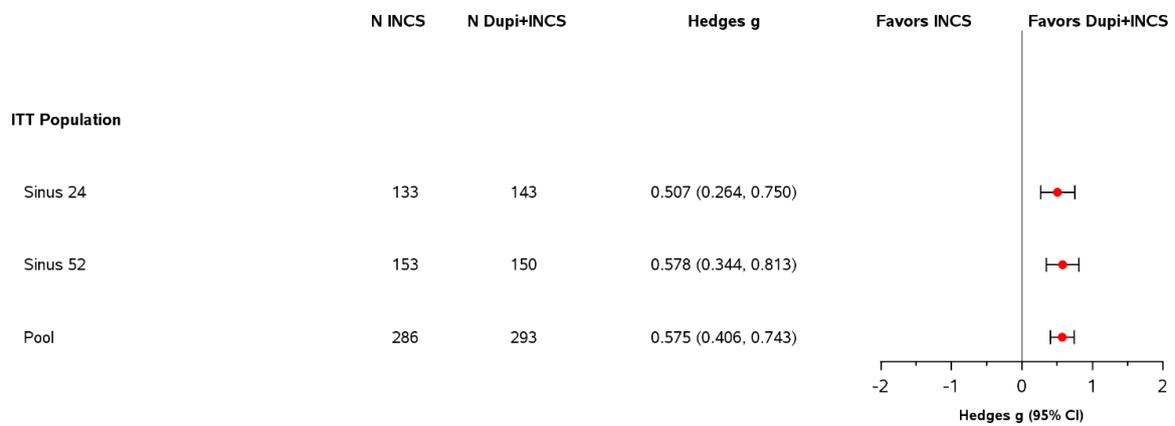


Abbildung 4-201: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der VAS Rhinosinusitis in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

Anteil der Patienten mit Verbesserung der VAS Rhinosinusitis von > 7 (schwer) zu Baseline zu ≤ 7 (leicht oder mittelschwer) zu EOT

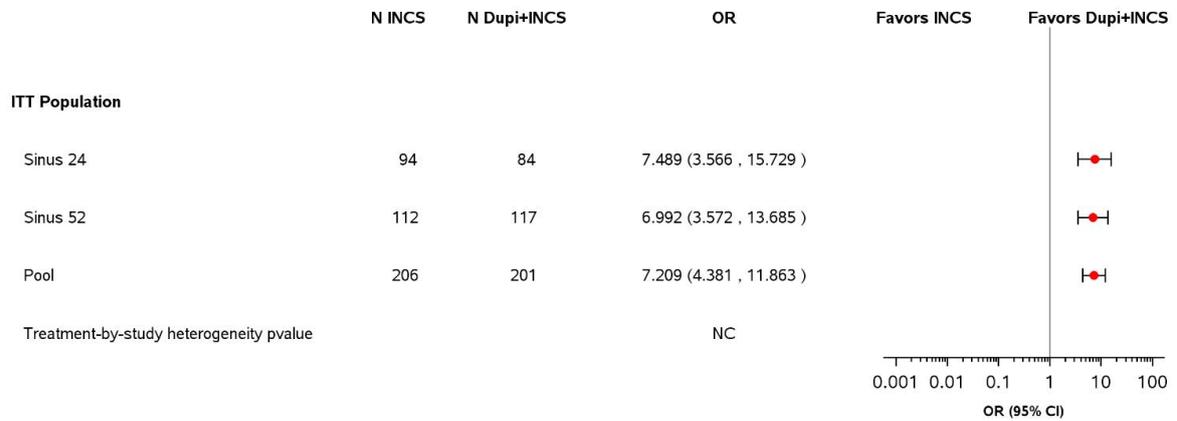


Abbildung 4-202: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der VAS-Rhinosinusitis-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

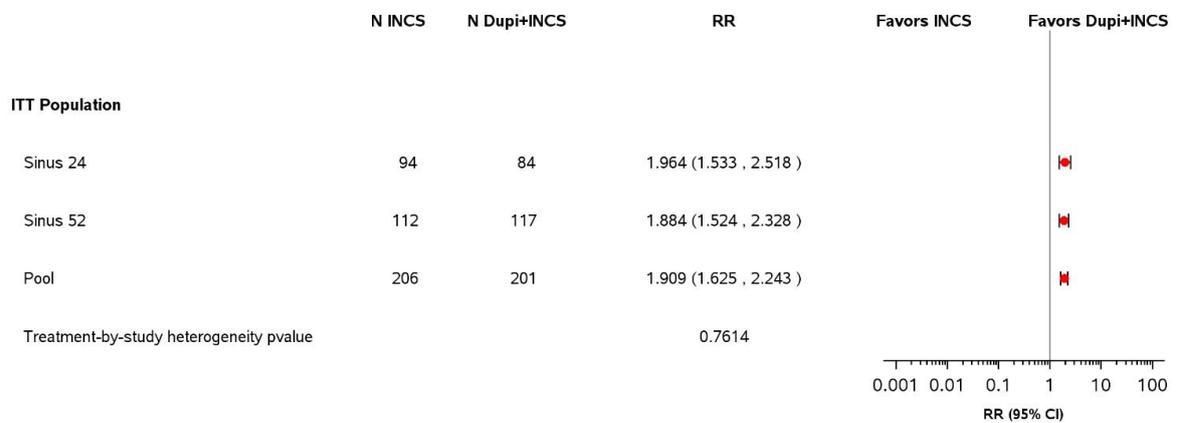


Abbildung 4-203: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für den Anteil der VAS-Rhinosinusitis-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

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

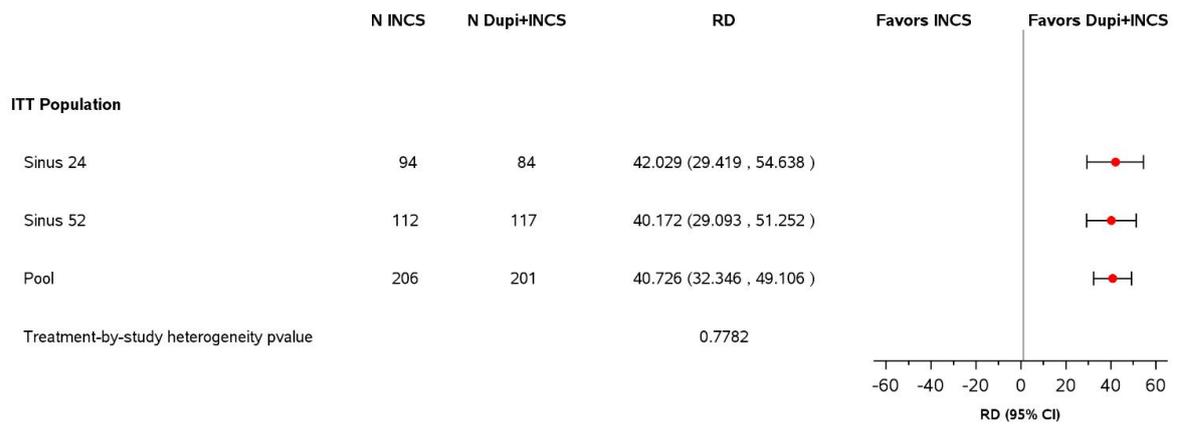


Abbildung 4-204: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für VAS-Rhinosinusitis-Responder in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Veränderung der EQ-5D VAS

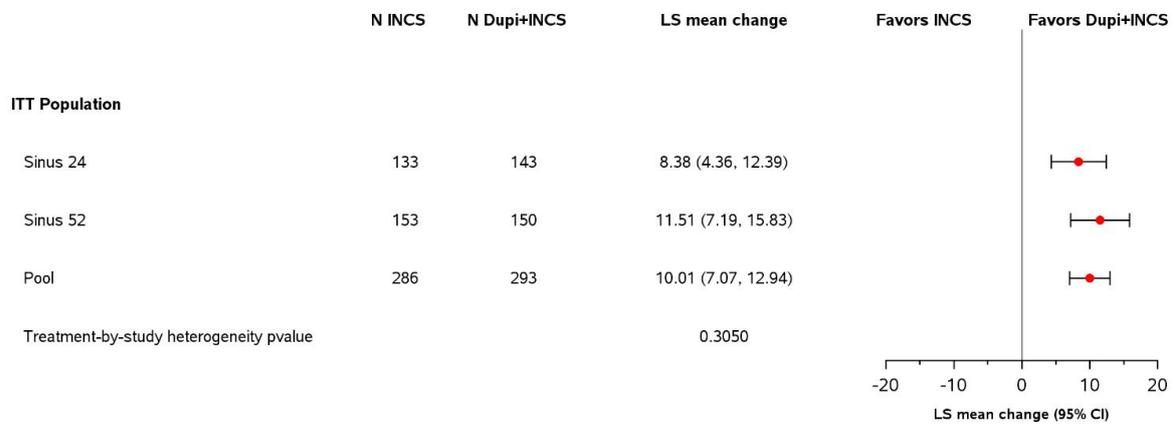


Abbildung 4-205: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D VAS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

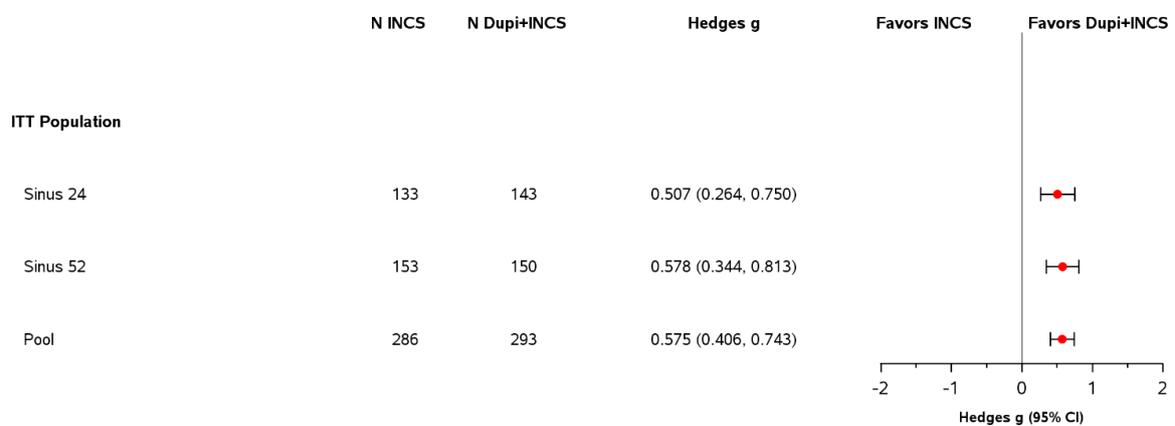


Abbildung 4-206: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung der EQ-5D VAS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

Veränderung im Verlust des Geschmackssinns

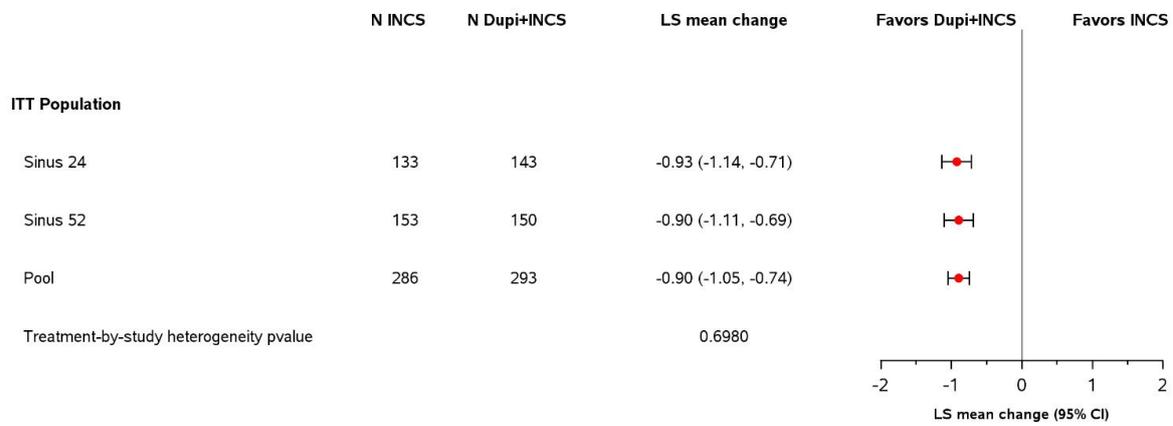


Abbildung 4-207: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

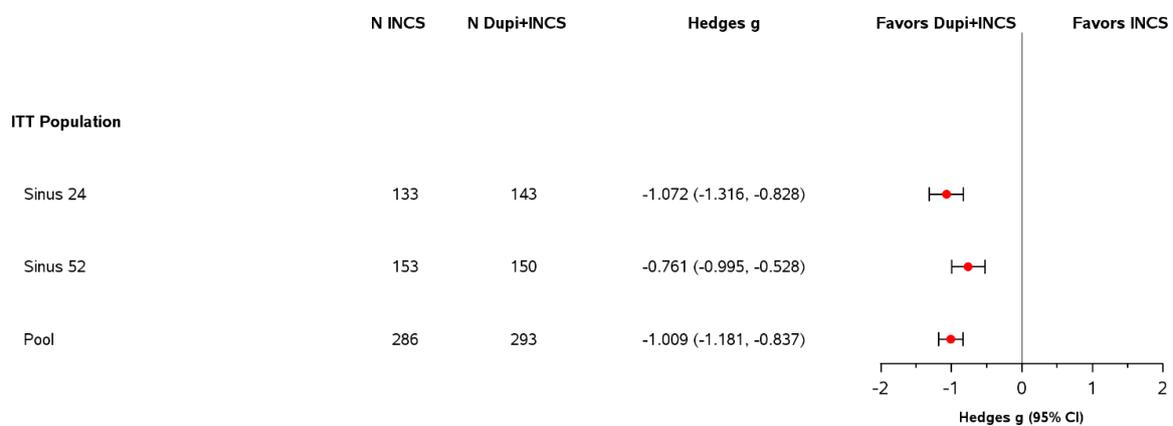


Abbildung 4-208: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des Scores für den Verlust des Geschmackssinns in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges' g)

Veränderung des Nasenpolypenscores (NPS)

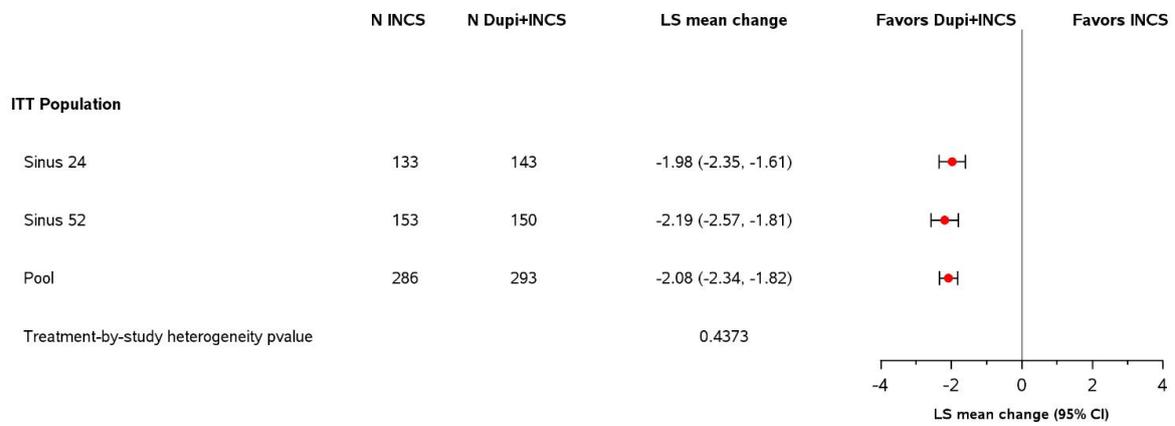


Abbildung 4-209: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des bilateralen NPS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Mittelwertdifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

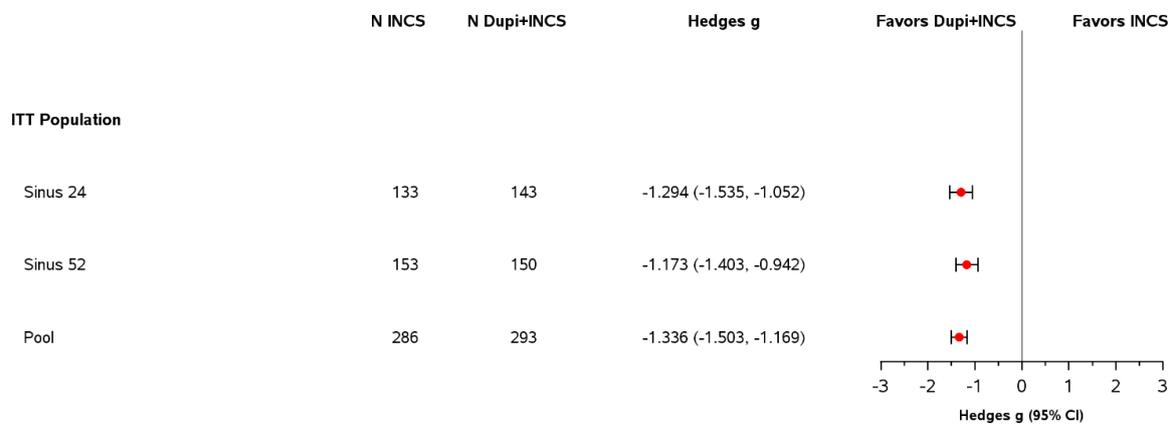


Abbildung 4-210: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des bilateralen NPS in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hedges‘ g)

Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP

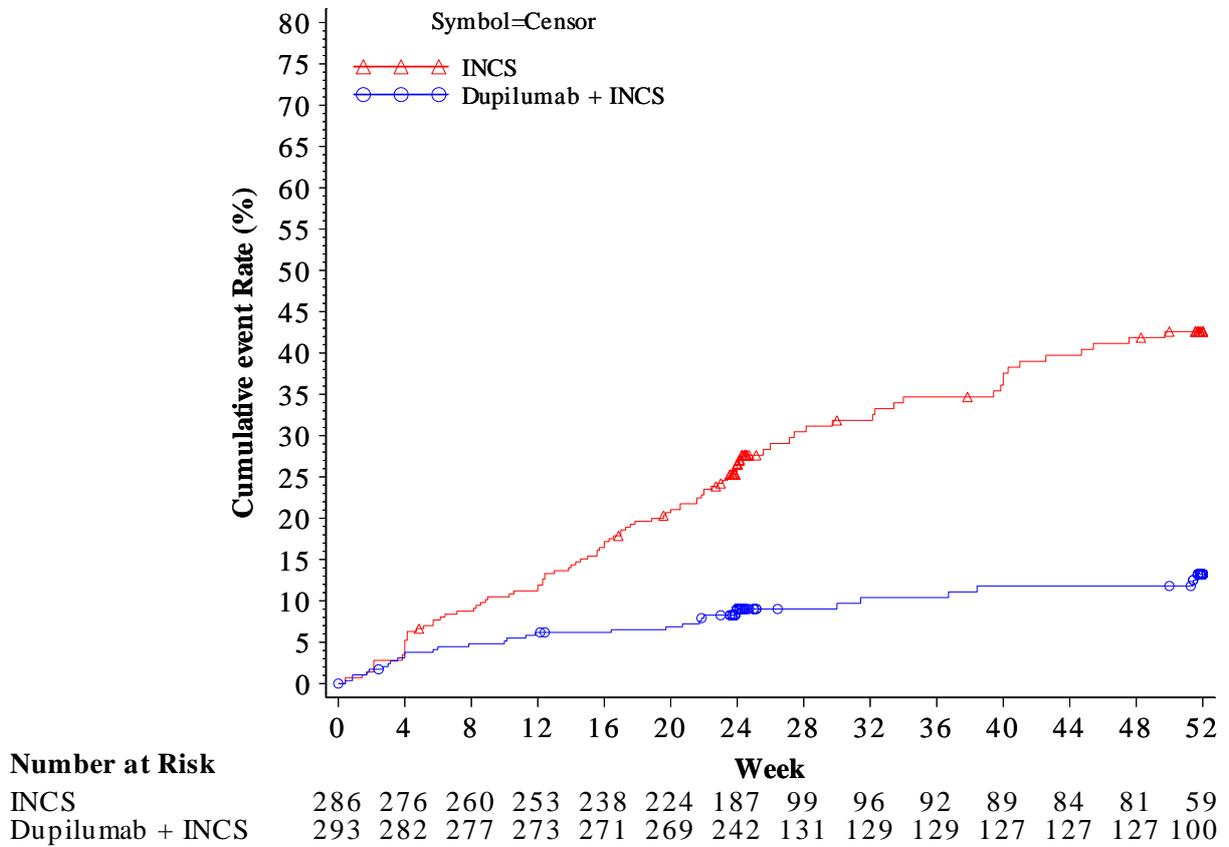


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu EOT); Dupilumab + INCS vs. INCS

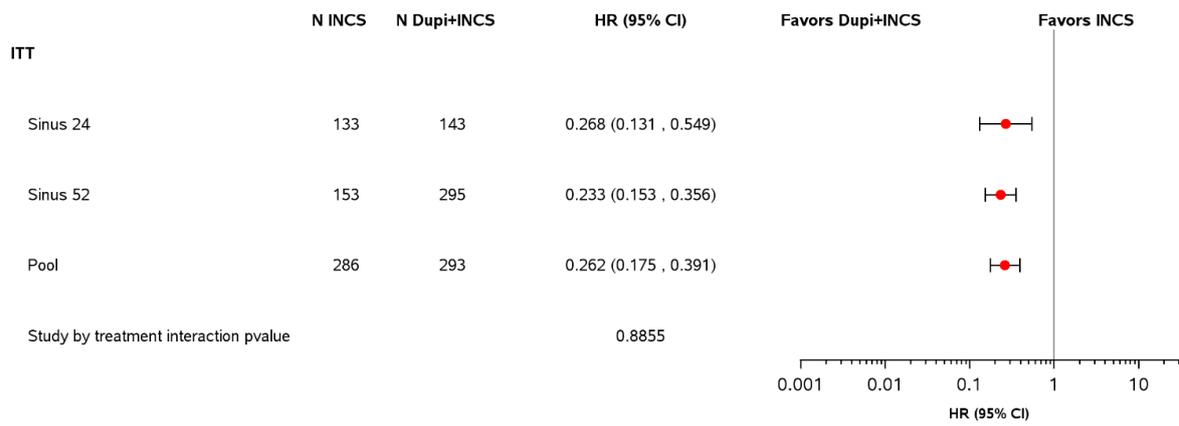


Abbildung 4-212: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie und/oder NNH-OP in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund

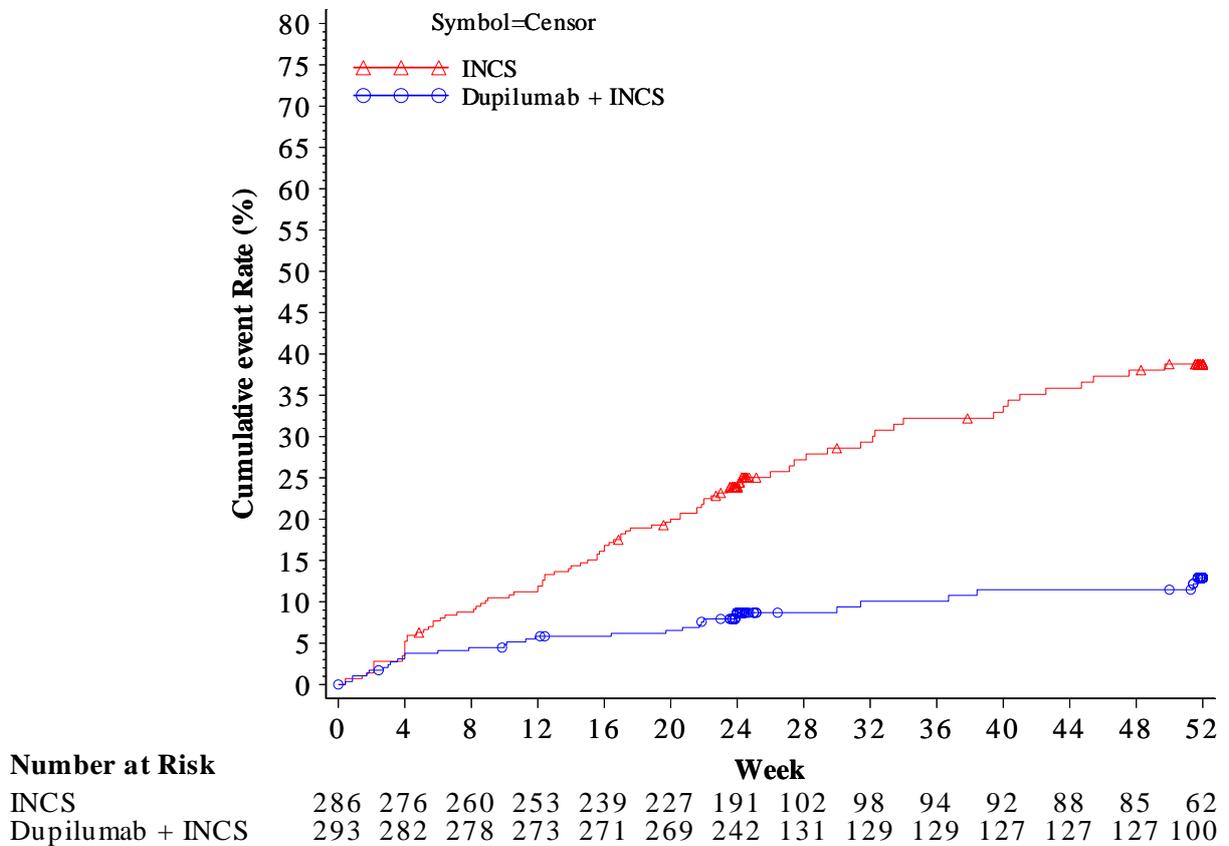


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu EOT); Dupilumab + INCS vs. INCS

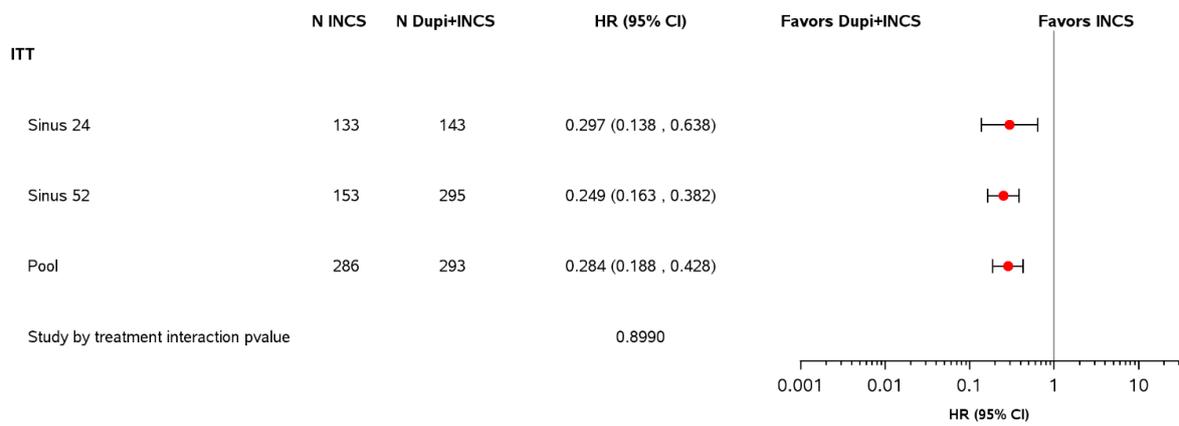


Abbildung 4-214: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aus jeglichem Grund in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen

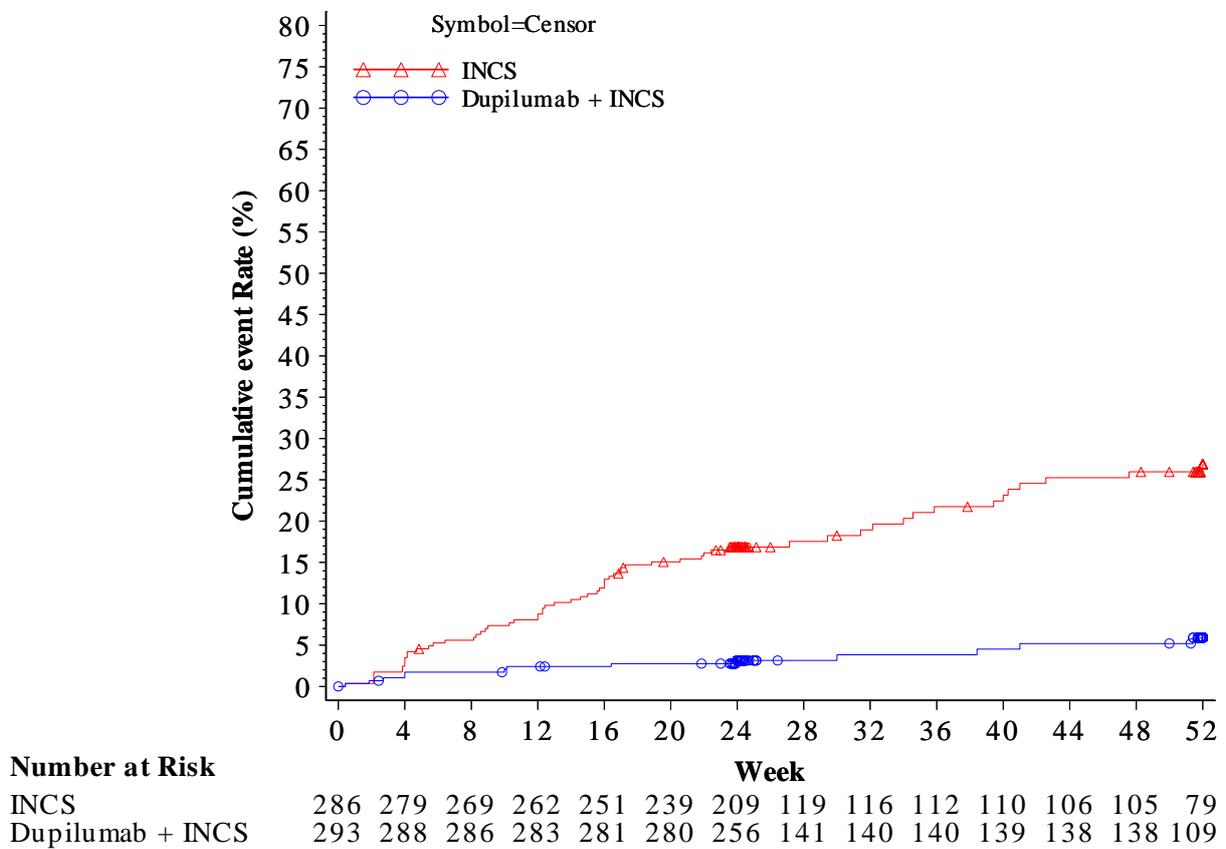


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu EOT); Dupilumab + INCS vs. INCS

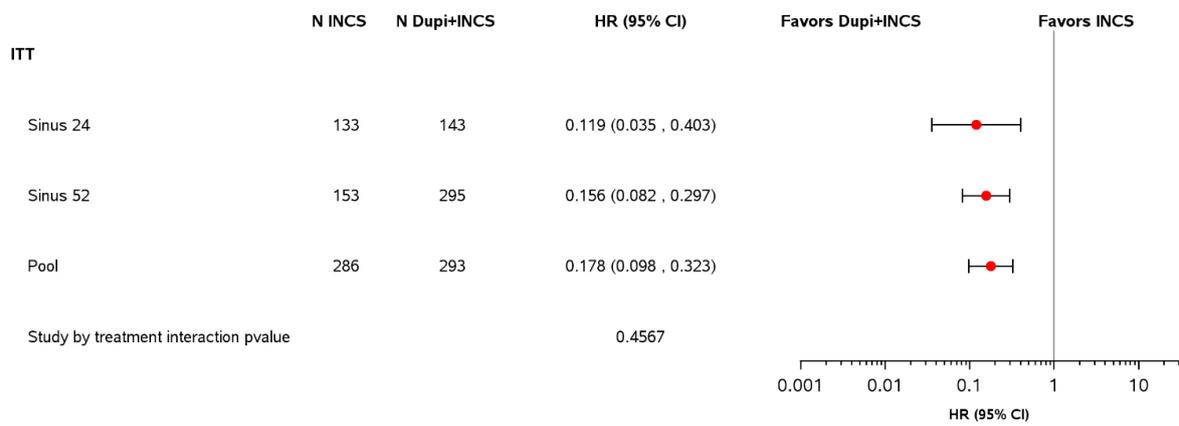


Abbildung 4-216: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten SCS-Therapie aufgrund von Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p < 0,0001$)

Zeit bis zur ersten NNH-OP

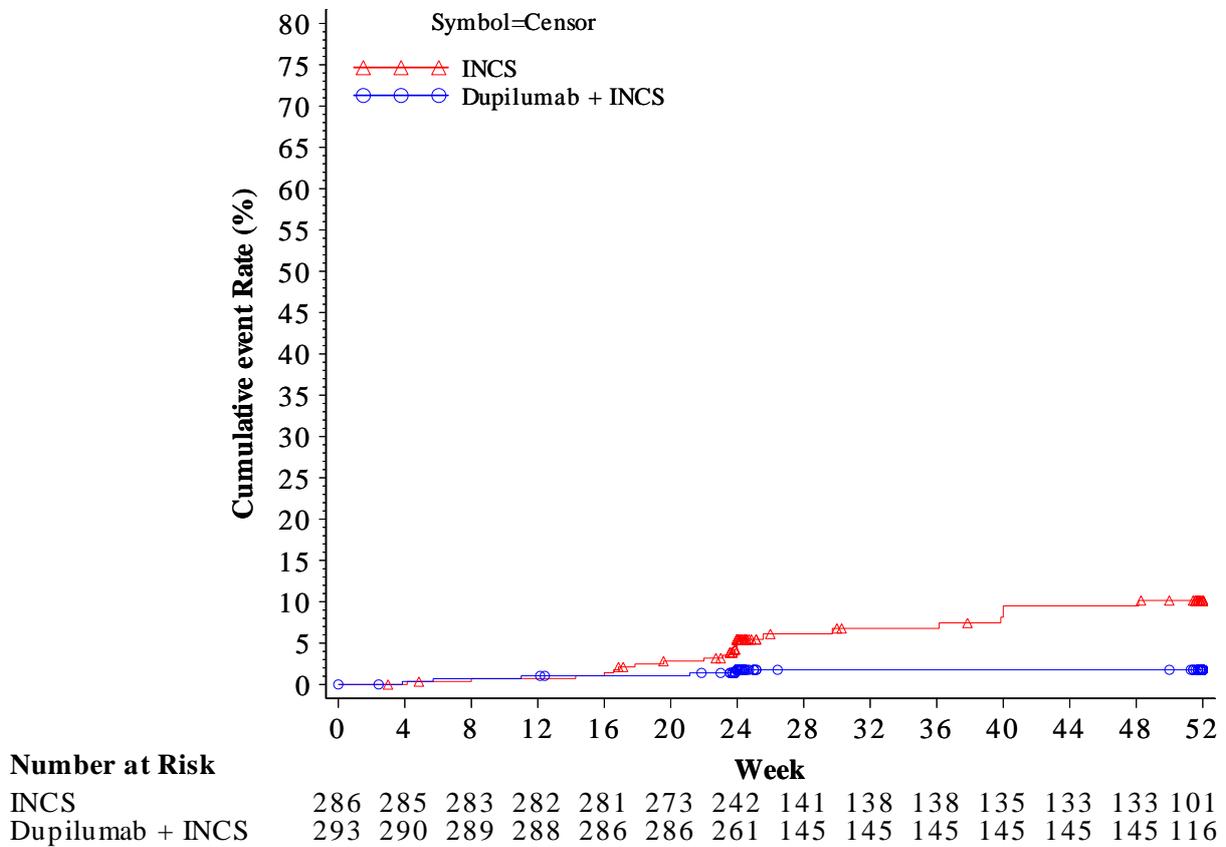


Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten NNH-OP in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 (IPD-Meta-Analyse zu EOT); Dupilumab + INCS vs. INCS

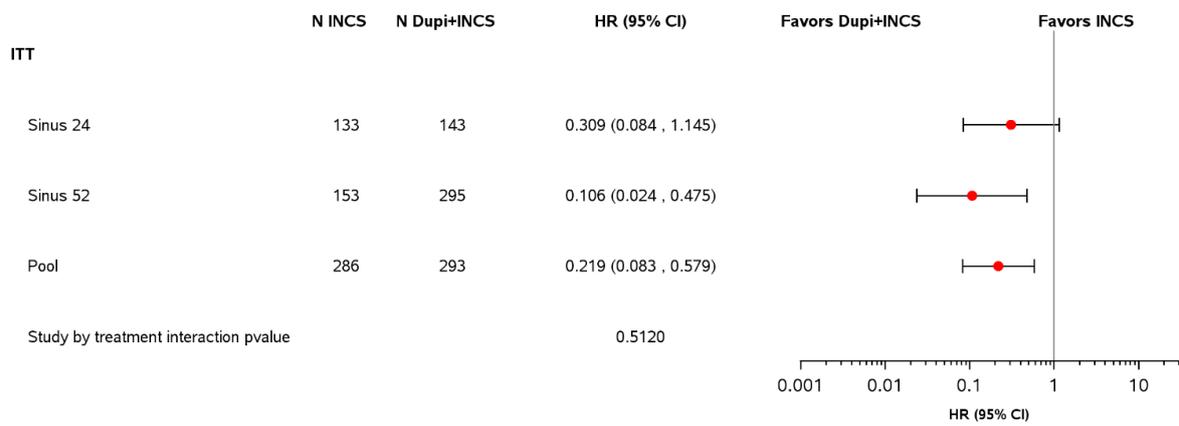


Abbildung 4-218: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für die Zeit bis zur ersten NNH-OP in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Hazard Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0022$)

Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen

Unerwünschte Ereignisse

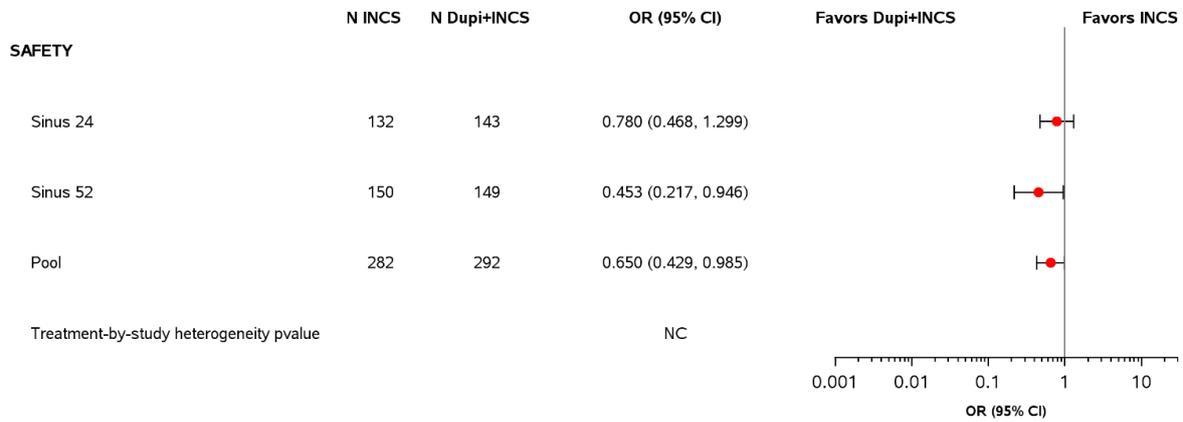


Abbildung 4-219: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: p = 0,0424)

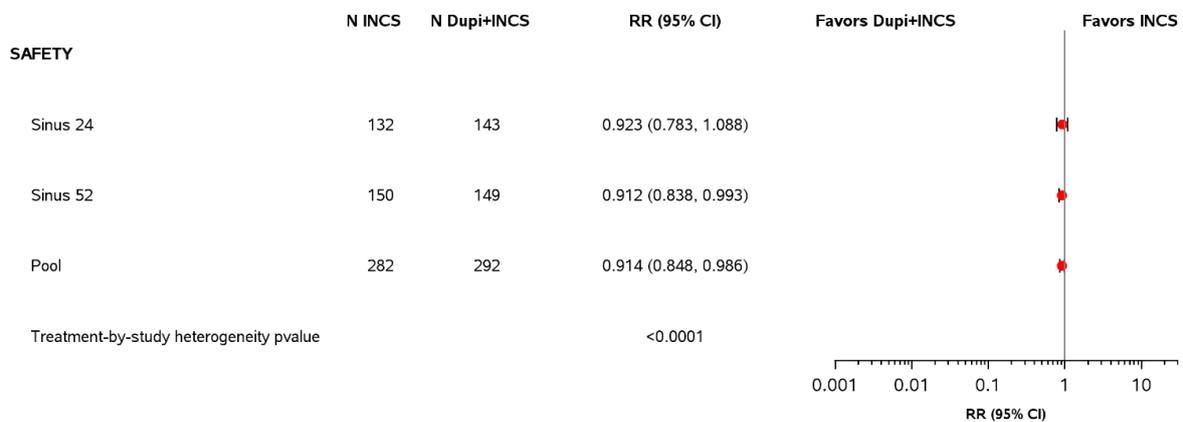


Abbildung 4-220: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: p = 0,0194)

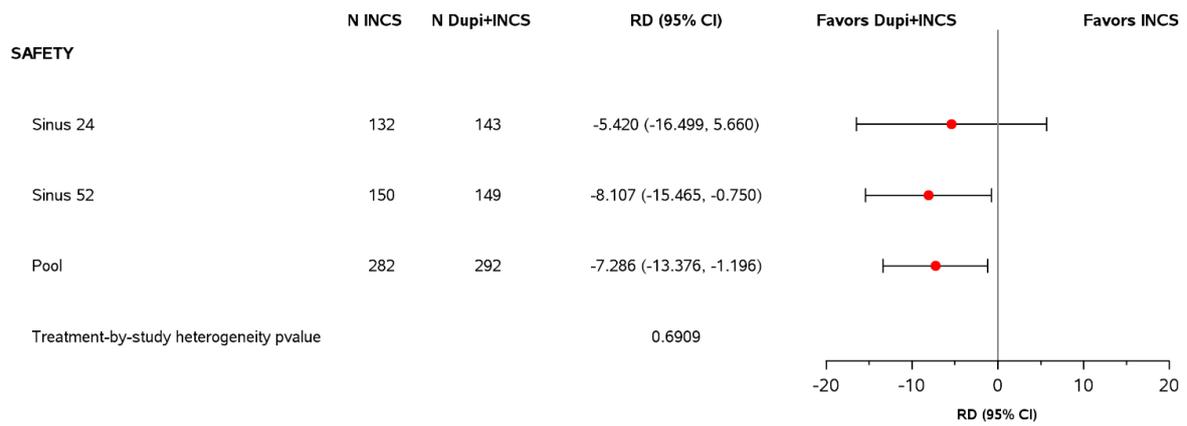


Abbildung 4-221: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0191$)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

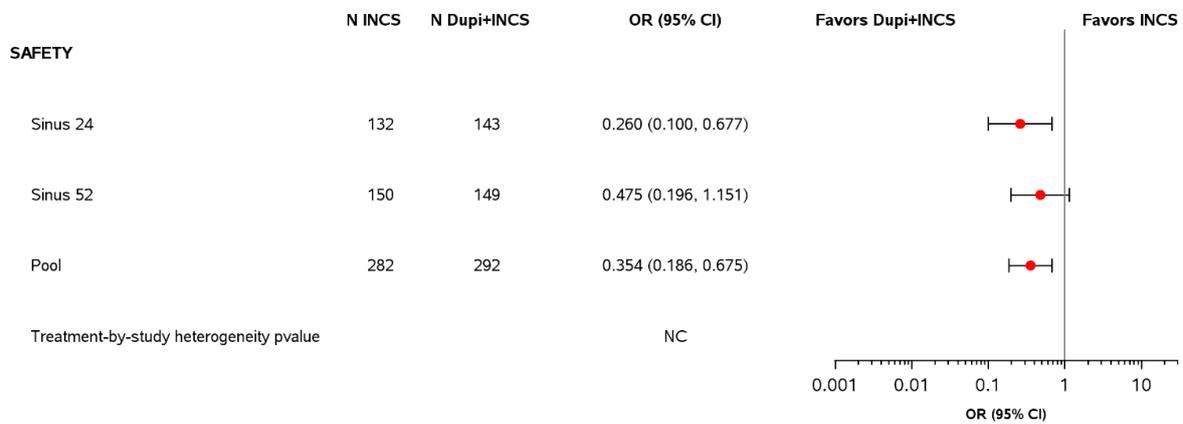


Abbildung 4-222: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: p = 0,0016)

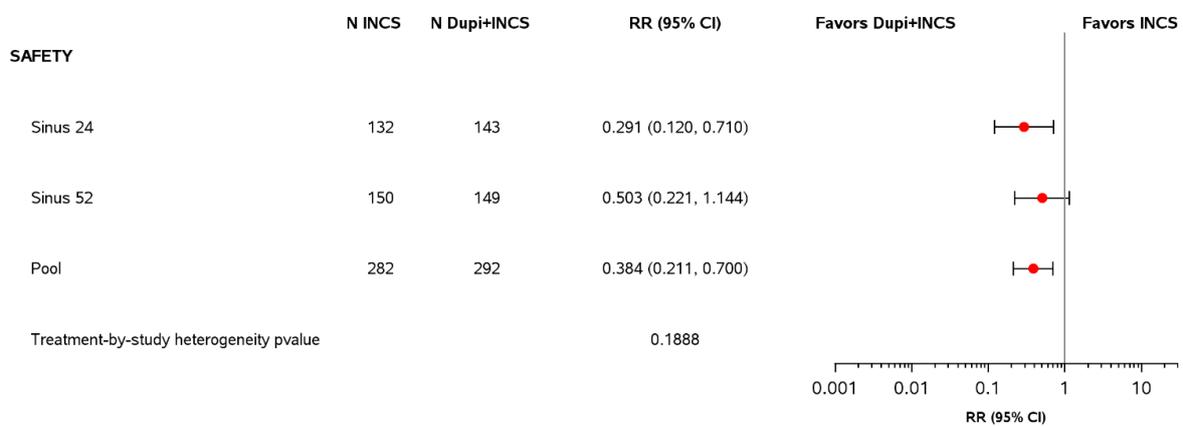


Abbildung 4-223: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: p = 0,0018)

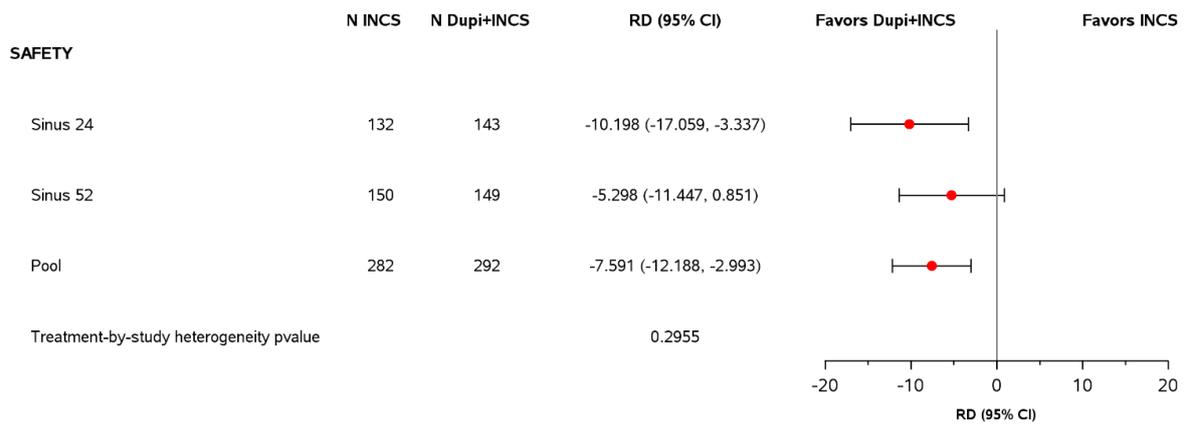


Abbildung 4-224: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0013$)

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

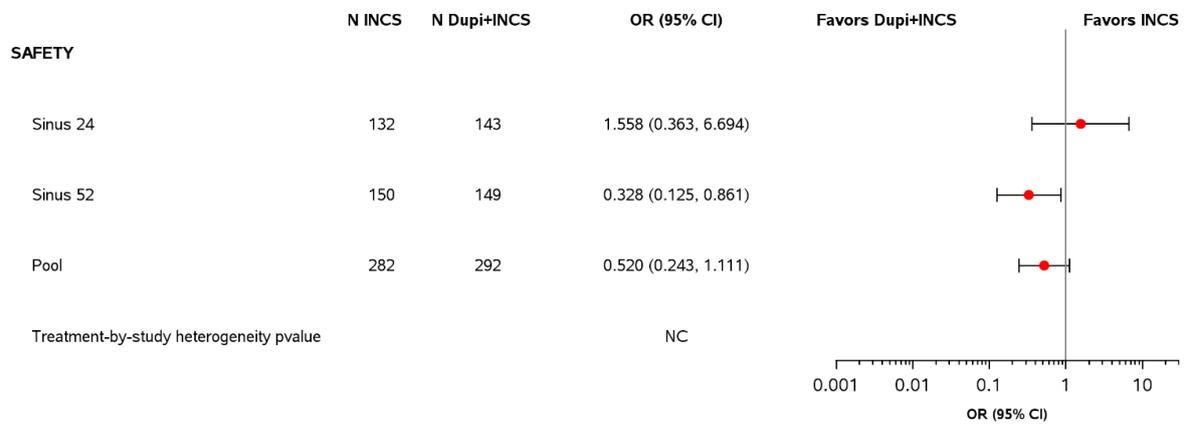


Abbildung 4-225: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0913$)

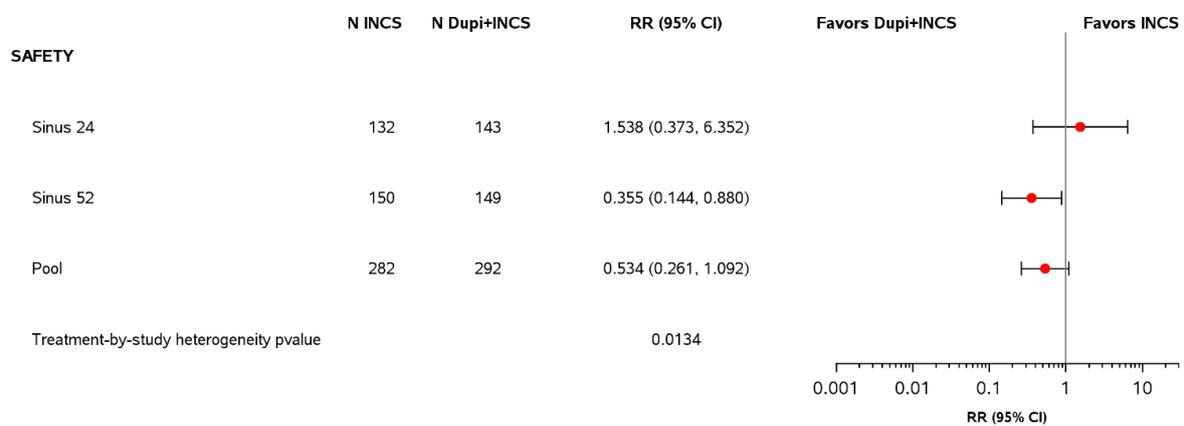


Abbildung 4-226: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0857$)

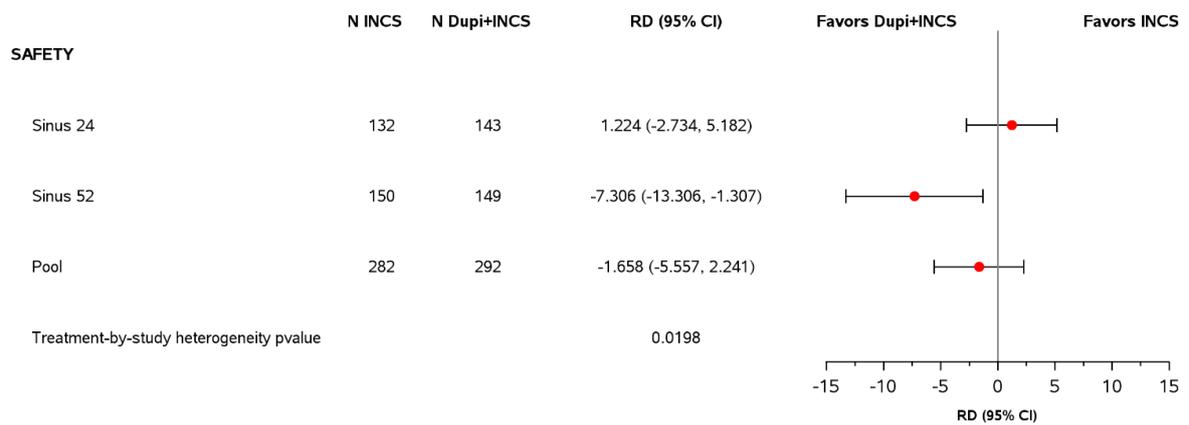


Abbildung 4-227: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu Woche EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,4038$)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI)

Tabelle 4-120 (Anhang): IPD-Meta-Analyse für die Gesamtraten der einzelnen UESI in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS

Studie	Dupilumab Q2W + INCS ^a		INCS ^a	
	n	%	n	%
SINUS-24/SINUS-52	N = 292		N = 282	
<i>EOT</i>	n	%	n	%
UESI				
Anaphylaktische Reaktion	0	0,0	0	0,0
Hypersensitivität (medizinisch bestätigt)	9	3,1	12	4,3
Schwere Reaktionen an der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden andauern	0	0,0	0	0,0
Ernsthafte oder schwerwiegende Infektion	6	2,1	11	3,9
Parasitische Infektion	0	0,0	1	0,4
Opportunistische Infektion	0	0,0	2	0,7
Leberstörung, die möglicherweise mit dem zu untersuchenden Arzneimittel in Verbindung steht	2	0,7	1	0,4
Schwangerschaft	0	0,0	1	0,4
Symptomatische Überdosierung des Prüfartzeimittels	0	0,0	0	0,0
Symptomatische Überdosierung eines Nicht-Prüfartzeimittels	0	0,0	0	0,0
a: Mometasonfuroat n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; Q2W: Einmal alle zwei Wochen; INCS: Intranasale Kortikosteroide; EOT: End of Treatment				

UESI mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen

In den Studien SINUS-24 und SINUS-52 traten keine UESI mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen auf. Von der detaillierten Darstellung der Ergebnisse wird daher abgesehen.

Unerwünschte Ereignisse mit einem Unterschied $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen nach MedDRA

SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

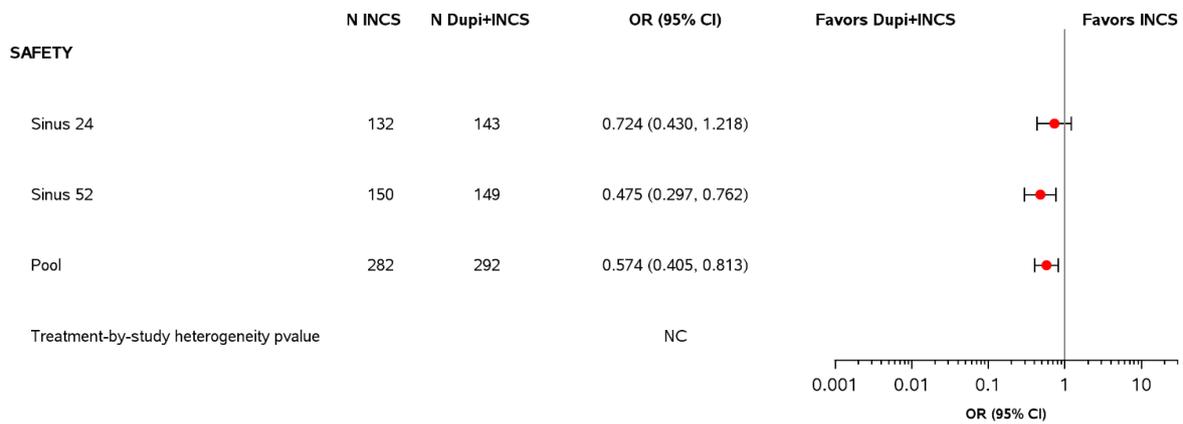


Abbildung 4-228: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Atemwege in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0018$)

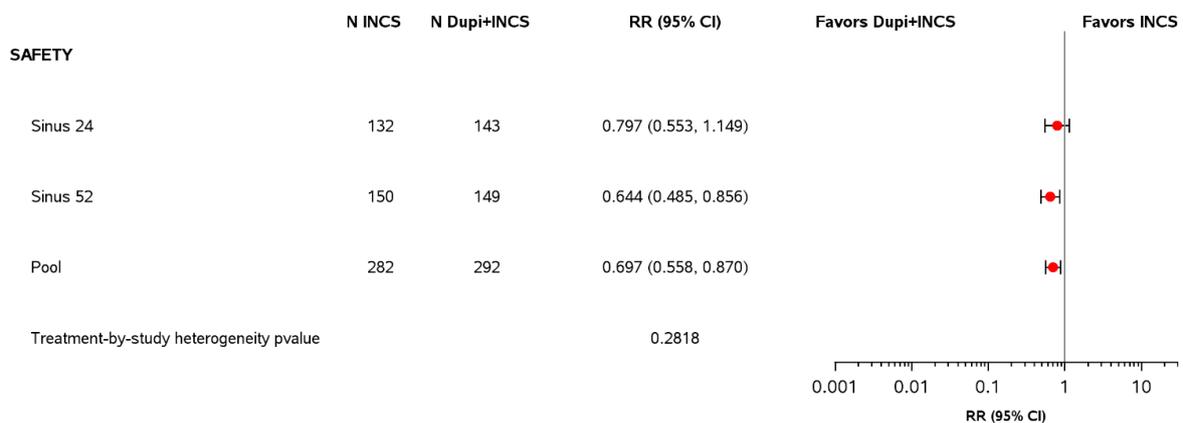


Abbildung 4-229: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Atemwege in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0015$)

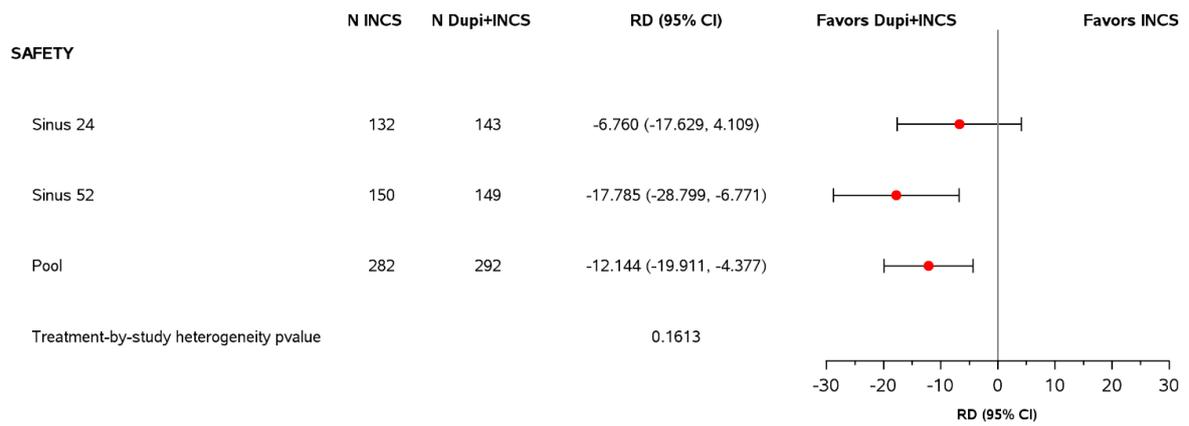


Abbildung 4-230: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Erkrankungen der Atemwege in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0022$)

SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

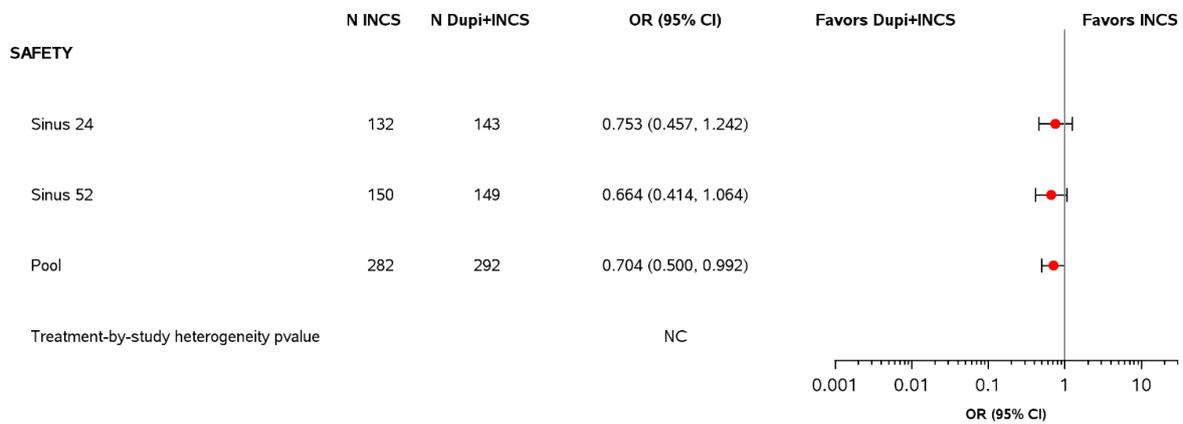


Abbildung 4-231: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: p = 0,0449)

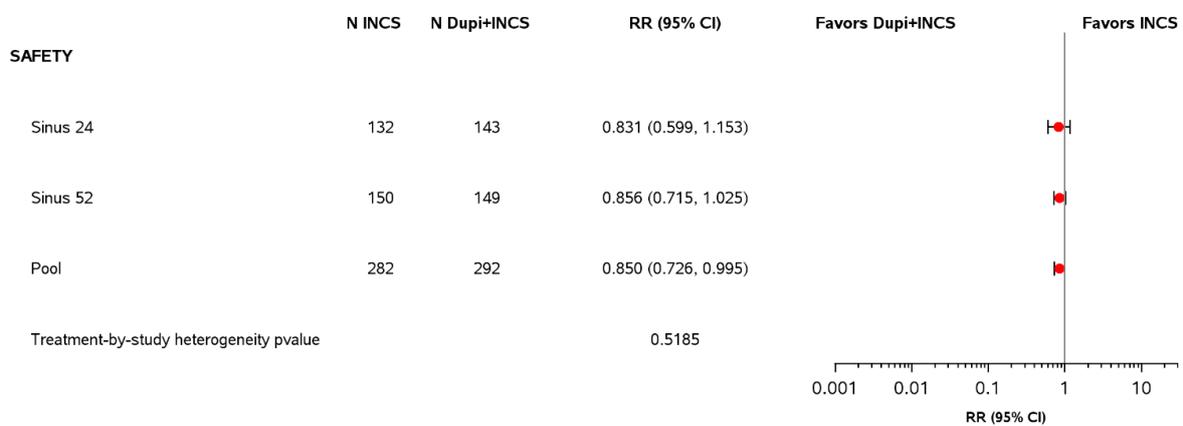


Abbildung 4-232: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: p = 0,0432)

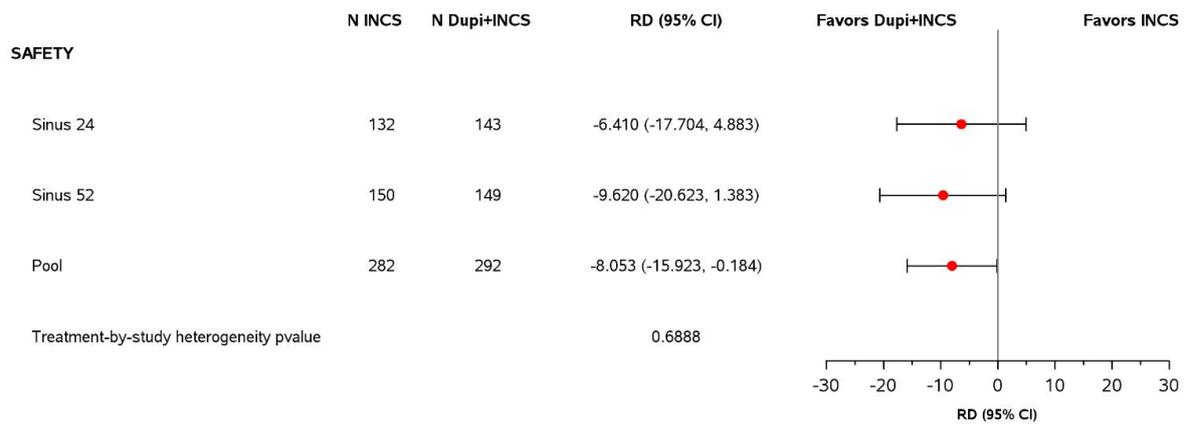


Abbildung 4-233: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risikodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0449$)

PT Nasenpolypen

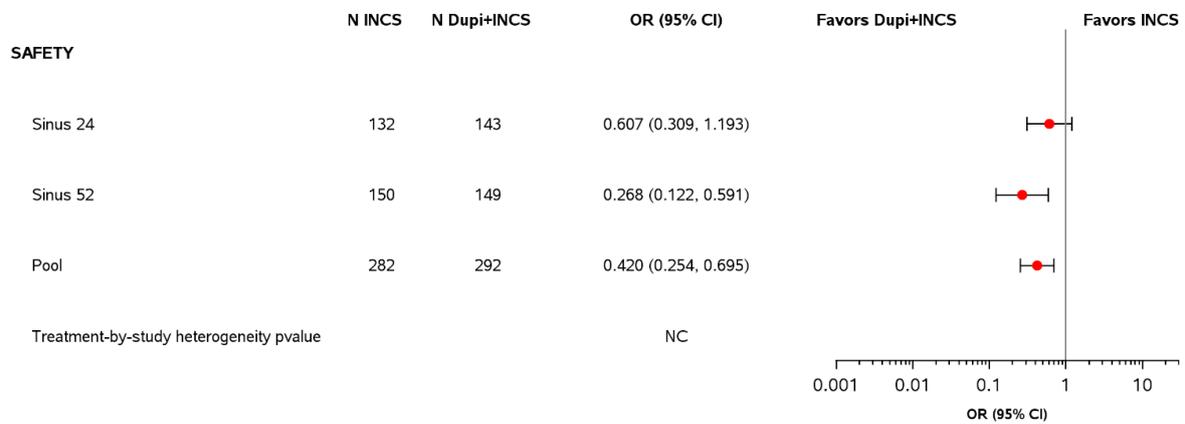


Abbildung 4-234: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: p = 0,0008)

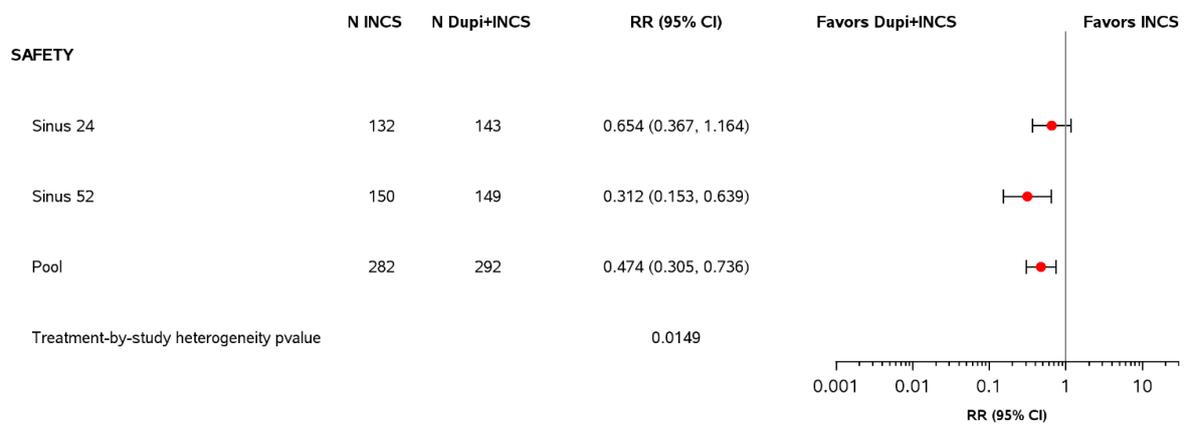


Abbildung 4-235: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: p = 0,0009)

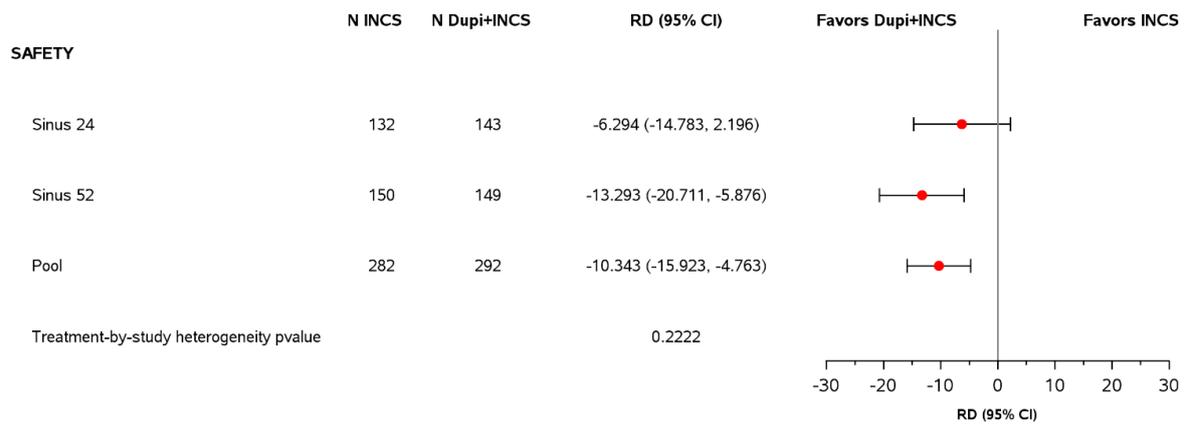


Abbildung 4-236: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Nasenpolypen in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Riskodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0003$)

PT Asthma

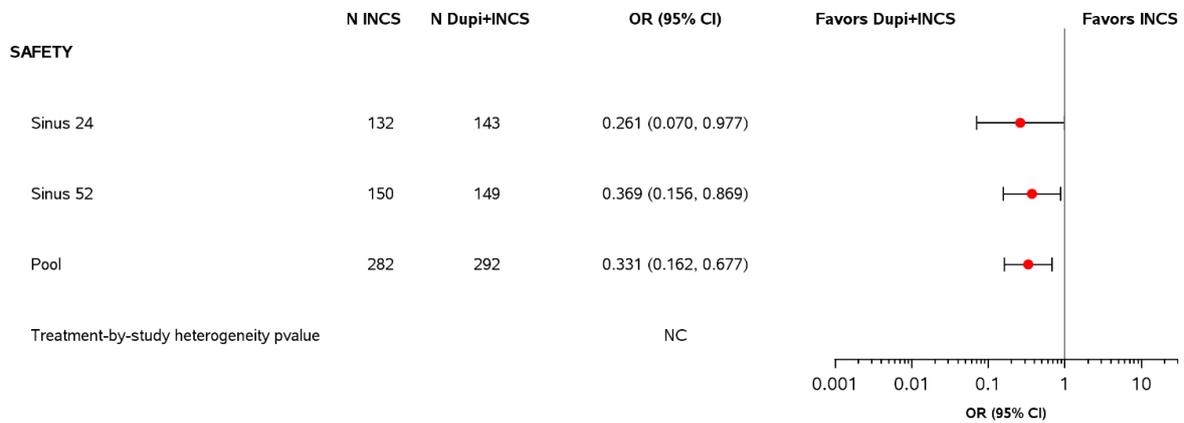


Abbildung 4-237: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Asthma in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Odds Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0025$)

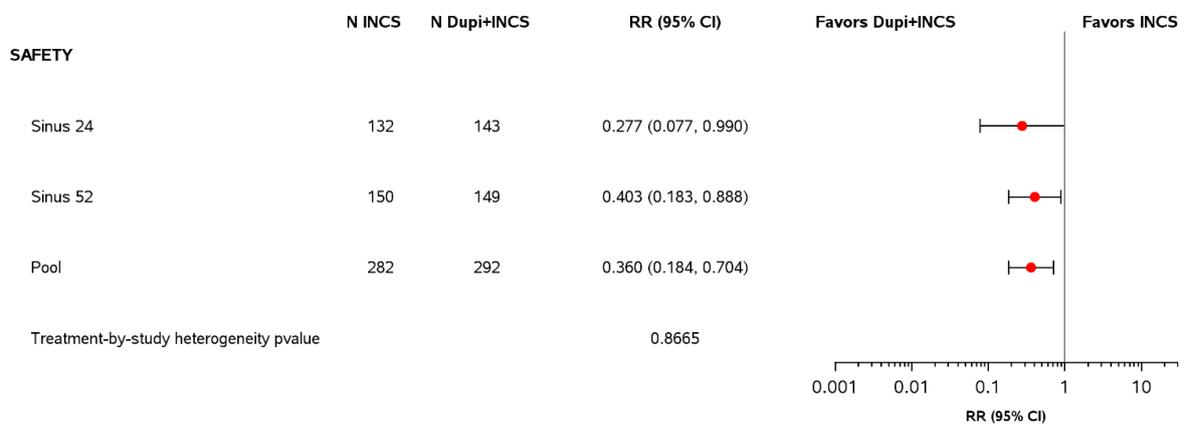


Abbildung 4-238: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Asthma in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Risk Ratio; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0029$)

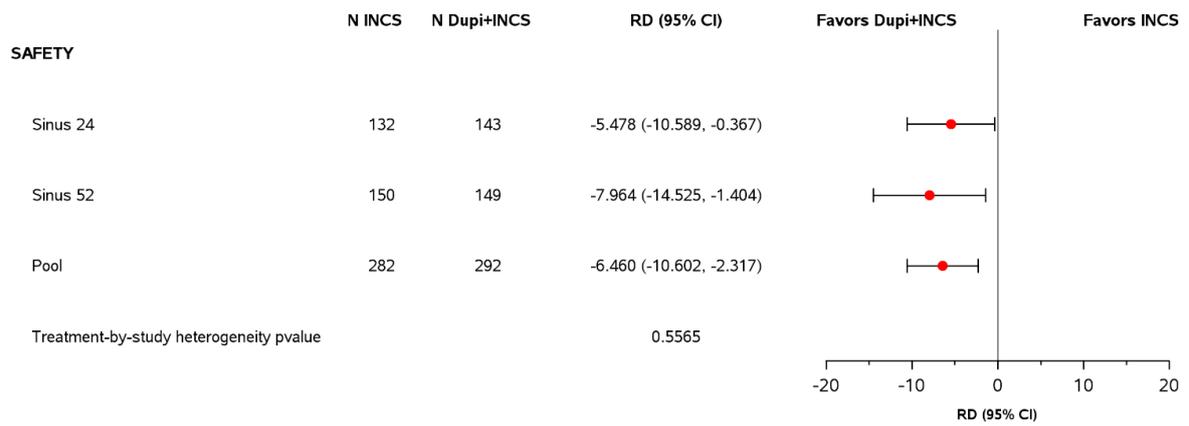


Abbildung 4-239: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für PT Asthma in den Studien SINUS-24 und SINUS-52 zu EOT; Dupilumab + INCS vs. INCS (Riskodifferenz; Test auf Gesamteffekt: $p = 0,0023$)