

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## **Modul 4 J**

*Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist.*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>28</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>32</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	33
4.2 Methodik.....	43
4.2.1 Fragestellung.....	43
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	45
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	47
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	47
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	48
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	50
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	51
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	54
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	55
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	56
4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik.....	68
4.2.5.2.3.1 Statistische Auswertung der Endpunkte.....	68
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	71
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	73
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	74
4.2.5.5.1 Methodik der Subgruppenanalysen.....	76
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	77
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	79
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	79
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	81
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	83
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	84
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	86
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	119

4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	120
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	120
4.3.1.3.1.1	Mortalität - RCT .....	124
4.3.1.3.1.2	Morbidität: AECOPD – RCT .....	129
4.3.1.3.1.3	Morbidität: EXACT – RCT .....	147
4.3.1.3.1.4	Morbidität: E-RS: COPD – RCT.....	151
4.3.1.3.1.5	Morbidität: Prä-/Post-BD-FEV <sub>1</sub> – RCT .....	185
4.3.1.3.1.6	Morbidität: EQ-5D VAS – RCT.....	198
4.3.1.3.1.7	Morbidität: BODE Index <i>Score</i> – RCT .....	204
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SGRQ – RCT .....	208
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	240
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	322
4.3.1.3.2.1	Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen .....	354
4.3.1.3.2.2	Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem p-Wert des Interaktionstests .....	393
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	465
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	466
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	466
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	466
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	466
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	467
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	467
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	470
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	470
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	470
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	470
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	470
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	471
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	472
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	473
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	473
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	473
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	473
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	474
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	474
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	474
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	475
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	475
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	476
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	476
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	478

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	488
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	489
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	489
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	489
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	489
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	489
4.6	Referenzliste.....	491
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>497</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>501</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>503</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>504</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>506</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>537</b>

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

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zVT auf Endpunktebene in der Indikation COPD.....	36
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab in der Indikation COPD .....	45
Tabelle 4-3: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte .....	57
Tabelle 4-4: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen.....	75
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-12: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation der Studie BOREAS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-13: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation der Studie BOREAS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-14: Medikamentöse Langzeittherapie zur Randomisierung der Patientenpopulation der Studie BOREAS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-15: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation der Studie NOTUS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-16: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation der Studie NOTUS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-17: Medikamentöse Langzeittherapie zur Randomisierung der Patientenpopulation der Studie NOTUS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-18: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation aus der IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-19: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation aus der IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105

Tabelle 4-20: Medikamentöse Langzeittherapie zur Randomisierung der Patientenpopulation aus der IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	120
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Mortalität.....	124
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ....	125
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse für Mortalität unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126
Tabelle 4-27: Operationalisierung von AECOPD.....	129
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für AECOPD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-29: Ergebnisse für annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-30: Ergebnisse für annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-31: Ergebnisse für annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	137
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-34: Operationalisierung von EXACT .....	147
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EXACT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	148
Tabelle 4-36: Ergebnisse für annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-37: Operationalisierung von E-RS: COPD .....	151
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS: COPD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	160
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	162
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	168
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Prä-/Post-BD-FEV <sub>1</sub> .....	185
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Prä-/Post-BD-FEV <sub>1</sub> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	187
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	193
Tabelle 4-51: Operationalisierung von EQ-5D VAS .....	198
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	199
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um $\geq 15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	200
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	202
Tabelle 4-55: Operationalisierung von BODE Index <i>Score</i> .....	204
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BODE Index <i>Score</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	205
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung des BODE Index <i>Scores</i> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	206

Tabelle 4-58: Operationalisierung von SGRQ .....	208
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	209
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	210
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	217
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	223
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	229
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	235
Tabelle 4-67: Operationalisierung von UE .....	240
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	242
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE (UE, nicht-schwere UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Behandlungsabbruch führen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	243
Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse der Gesamtraten der UE (UE, schwere UE, SUE) unter Ausschluss der erkrankungsspezifischen Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	246
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse der Gesamtraten der UE (UE, nicht-schwere UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Behandlungsabbruch führen) unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	248
Tabelle 4-72: Ergebnisse für UE, die zum Behandlungsabbruch führen, nach Abbruchgrund aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	251
Tabelle 4-73: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	261



Tabelle 4-74: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	282
Tabelle 4-75: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	285
Tabelle 4-76: Ergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	288
Tabelle 4-77: Ergebnisse für MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	320
Tabelle-4-78 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 1 von 2).....	324
Tabelle-4-79 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 2 von 2).....	339
Tabelle 4-80: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie BOREAS (Tabelle 1 von 2) .....	355
Tabelle 4-81: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie BOREAS (Tabelle 2 von 2) .....	360
Tabelle 4-82: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie NOTUS (Tabelle 1 von 2).....	365
Tabelle 4-83: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie NOTUS (Tabelle 2 von 2).....	371
Tabelle 4-84: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS (Tabelle 1 von 2) .....	376
Tabelle 4-85: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS (Tabelle 2 von 2) .....	382
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest und gleichgerichteten Effektschätzern bei gleichem Signifikanztestergebnis .....	394
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest und gleichgerichteten Effektschätzern bei unterschiedlichem Signifikanztestergebnis .....	394
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest mit entgegengerichteten Effektschätzern und ohne signifikanten Behandlungsunterschied.....	397
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest mit entgegengerichteten Effektschätzern.....	398
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest und nicht interpretierbaren oder nicht zusatznutzenrelevanten Effektschätzern.....	405
Tabelle 4-91: Ergebnisse der annualisierten Raten Endpunkte für die Subgruppenanalyse Region .....	407
Tabelle 4-92: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Region .....	408
Tabelle 4-93: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Abstammung	411
Tabelle 4-94: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Ethnische Herkunft .....	412
Tabelle 4-95: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse Ethnische Herkunft.....	415

Tabelle 4-96: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Gewicht zu <i>Baseline</i> .....	420
Tabelle 4-97: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse BMI zu <i>Baseline</i> .....	422
Tabelle 4-98: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse BMI zu <i>Baseline</i> .....	427
Tabelle 4-99: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Hochdosis ICS zu <i>Baseline</i> .....	432
Tabelle 4-100: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> .....	434
Tabelle 4-101: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 .....	437
Tabelle 4-102: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 .....	442
Tabelle 4-103: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Ausgangswert des FeNO .....	446
Tabelle 4-104: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse Ausgangswert des FeNO .....	449
Tabelle 4-105: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i> .....	457
Tabelle 4-106: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i> .....	459
Tabelle 4-107: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Emphysem..	464
Tabelle 4-108: Liste der eingeschlossenen RCT .....	465
Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	467
Tabelle 4-110: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	467
Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	468
Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	468
Tabelle 4-113: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	469
Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	471
Tabelle 4-115: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	471
Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	472
Tabelle 4-117: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	472

Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	474
Tabelle 4-119: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	475
Tabelle 4-120: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zVT auf Endpunktebene in der Indikation COPD.....	480
Tabelle 4-121: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	488
Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BOREAS (EFC15804) .	507
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NOTUS (EFC15805)....	522
Tabelle 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BOREAS .....	538
Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NOTUS.....	548

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Abbildung 4-2: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Mortalität der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT zu Woche 52; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	128
Abbildung 4-3: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Mortalität der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	128
Abbildung 4-4: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Ratenverhältnis) .....	132
Abbildung 4-5: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Ratenverhältnis) .....	134
Abbildung 4-6: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Ratenverhältnis).....	136
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	139
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	140
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT .....	140
Abbildung 4-10: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ( <i>Hazard Ratio</i> ).....	141
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ...	144

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ...	145
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT .....	145
Abbildung 4-14: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ( <i>Hazard Ratio</i> ) .....	146
Abbildung 4-15: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Ratenverhältnis) .....	150
Abbildung 4-16: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um ≥ 3,35 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	154
Abbildung 4-17: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um ≥ 1,85 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	156
Abbildung 4-18: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um ≥ 1,15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	159
Abbildung 4-19: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um ≥ 1,05 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	161
Abbildung 4-20: Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ...	164
Abbildung 4-21: Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ...	165
Abbildung 4-22: Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT .....	165

Abbildung 4-23: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference) .....	166
Abbildung 4-24: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g) .....	166
Abbildung 4-25: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	170
Abbildung 4-26: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	171
Abbildung 4-27: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT .....	171
Abbildung 4-28: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference).....	172
Abbildung 4-29: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g).....	172
Abbildung 4-30: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	176
Abbildung 4-31: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	177
Abbildung 4-32: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT .....	177
Abbildung 4-33: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference).....	178

Abbildung 4-34: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g) .....	178
Abbildung 4-35: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	182
Abbildung 4-36: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	183
Abbildung 4-37: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT .....	183
Abbildung 4-38: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference).....	184
Abbildung 4-39: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g) .....	184
Abbildung 4-40: Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	189
Abbildung 4-41: Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	190
Abbildung 4-42: Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	190
Abbildung 4-43: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference) .....	191
Abbildung 4-44: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g).....	191

Abbildung 4-45: Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	195
Abbildung 4-46: Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	196
Abbildung 4-47: Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	196
Abbildung 4-48: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference) .....	197
Abbildung 4-49: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g).....	197
Abbildung 4-50: Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	203
Abbildung 4-51: Veränderung des BODE Index <i>Scores</i> gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	207
Abbildung 4-52: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	211
Abbildung 4-53: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 8 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	213
Abbildung 4-54: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 12 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	215
Abbildung 4-55: Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ...	219



Abbildung 4-56: Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT .....	220
Abbildung 4-57: Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT .....	220
Abbildung 4-58: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference) .....	221
Abbildung 4-59: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g).....	221
Abbildung 4-60: Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ...	225
Abbildung 4-61: Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ...	226
Abbildung 4-62: Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT .....	226
Abbildung 4-63: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference) .....	227
Abbildung 4-64: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g) .....	227
Abbildung 4-65: Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ...	231
Abbildung 4-66: Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ...	232
Abbildung 4-67: Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT .....	232

Abbildung 4-68: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ( <i>LS Mean Difference</i> ) .....	233
Abbildung 4-69: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ( <i>Hedges' g</i> ).....	233
Abbildung 4-70: Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	237
Abbildung 4-71: Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT.....	238
Abbildung 4-72: Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT .....	238
Abbildung 4-73: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ( <i>LS Mean Difference</i> ).....	239
Abbildung 4-74: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ( <i>Hedges' g</i> ).....	239
Abbildung 4-75: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ( <i>Relatives Risiko</i> ) .....	253
Abbildung 4-76: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UE zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ( <i>Relatives Risiko</i> ).....	254
Abbildung 4-77: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für schwere UE zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ( <i>Relatives Risiko</i> ) .....	254
Abbildung 4-78: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für SUE zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ( <i>Relatives Risiko</i> ) .....	255
Abbildung 4-79: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE, die zum Behandlungsabbruch führen, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT ( <i>Relatives Risiko</i> ).....	255

Abbildung 4-80: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	256
Abbildung 4-81: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für schwere UE ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	256
Abbildung 4-82: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	257
Abbildung 4-83: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	257
Abbildung 4-84: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	258
Abbildung 4-85: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für schwere UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	258
Abbildung 4-86: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für SUE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	259
Abbildung 4-87: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE, die zum Behandlungsabbruch führen, unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	259
Abbildung 4-88: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	272
Abbildung 4-89: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Herzerkrankungen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	272

Abbildung 4-90: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	273
Abbildung 4-91: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	273
Abbildung 4-92: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	274
Abbildung 4-93: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT Bronchitis zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	274
Abbildung 4-94: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT COVID-19 zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	275
Abbildung 4-95: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT Nasopharyngitis zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	275
Abbildung 4-96: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	276
Abbildung 4-97: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT unabsichtliche Überdosierung zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	276
Abbildung 4-98: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	277
Abbildung 4-99: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	277
Abbildung 4-100: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT Rückenschmerzen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	278

Abbildung 4-101: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen des Nervensystems zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	278
Abbildung 4-102: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT Kopfschmerzen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	279
Abbildung 4-103: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	279
Abbildung 4-104: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Gefäßerkrankungen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	280
Abbildung 4-105: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT Hypertonie zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	280
Abbildung 4-106: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für schwere UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	284
Abbildung 4-107: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für SUE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	287
Abbildung 4-108: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Gesamtrate zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	307
Abbildung 4-109: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI: Gesamtrate zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	307
Abbildung 4-110: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Gesamtrate zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	308
Abbildung 4-111: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Gesamtrate zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	308

Abbildung 4-112: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	309
Abbildung 4-113: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	309
Abbildung 4-114: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	310
Abbildung 4-115: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	310
Abbildung 4-116: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	311
Abbildung 4-117: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	311
Abbildung 4-118: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	312
Abbildung 4-119: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	312
Abbildung 4-120: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	313
Abbildung 4-121: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	313
Abbildung 4-122: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	314

Abbildung 4-123: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Parasitäre Infektionen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	314
Abbildung 4-124: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	315
Abbildung 4-125: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	315
Abbildung 4-126: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	316
Abbildung 4-127: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	316
Abbildung 4-128: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	317
Abbildung 4-129: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	317
Abbildung 4-130: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	318
Abbildung 4-131: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	318
Abbildung 4-132: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Infektion durch opportunistische Erreger zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	319

- Abbildung 4-133: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Signifikante ALT-Erhöhung zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)..... 319
- Abbildung 4-134: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für MACE zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) ..... 322
- Abbildung 4-135: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen für die Subgruppe Region (Asien, Lateinamerika, Osteuropa, Westliche Länder) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Ratenverhältnis)..... 410
- Abbildung 4-136: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Region (Asien, Lateinamerika, Osteuropa, Westliche Länder) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).... 410
- Abbildung 4-137: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 4$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) ..... 417
- Abbildung 4-138: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) ..... 417
- Abbildung 4-139: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 12$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) ..... 418
- Abbildung 4-140: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)..... 418
- Abbildung 4-141: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-



FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g).....	419
Abbildung 4-142: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference).....	419
Abbildung 4-143: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g).....	420
Abbildung 4-144: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert zu Woche 52 für die Subgruppe Gewicht zu <i>Baseline</i> (< 70 kg, ≥ 70 kg - < 90 kg, ≥ 90 kg) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	421
Abbildung 4-145: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um ≥ 1,15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe BMI zu <i>Baseline</i> (< 25 kg/m <sup>2</sup> , ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> - < 30 kg/m <sup>2</sup> , ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	429
Abbildung 4-146: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 8 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe BMI zu <i>Baseline</i> (< 25 kg/m <sup>2</sup> , ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> - < 30 kg/m <sup>2</sup> , ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	429
Abbildung 4-147: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate UE zu Woche 52 für die Subgruppe BMI zu <i>Baseline</i> (< 25 kg/m <sup>2</sup> , ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> - < 30 kg/m <sup>2</sup> , ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	430
Abbildung 4-148: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate schwere UE zu Woche 52 für die Subgruppe BMI zu <i>Baseline</i> (< 25 kg/m <sup>2</sup> , ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> - < 30 kg/m <sup>2</sup> , ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	430
Abbildung 4-149: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate SUE zu Woche 52 für die Subgruppe BMI zu <i>Baseline</i> (< 25 kg/m <sup>2</sup> , ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> - < 30 kg/m <sup>2</sup> , ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	431

- Abbildung 4-150: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe BMI zu *Baseline* ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 25 \text{ kg/m}^2 - < 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)..... 431
- Abbildung 4-151: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe BMI zu *Baseline* ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 25 \text{ kg/m}^2 - < 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g) ..... 432
- Abbildung 4-152: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate UE zu Woche 52 für die Subgruppe Hochdosis ICS zu *Baseline* (Hochdosis ICS, Nicht-Hochdosis ICS, kein ICS) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).... 434
- Abbildung 4-153: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um  $\geq 1,05$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe ICS-Dosis zu *Baseline* ( $< 500 \mu\text{g}$  [Median],  $\geq 500 \mu\text{g}$  [Median]) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)..... 436
- Abbildung 4-154: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ ,  $3$ ,  $\geq 4$ ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)..... 440
- Abbildung 4-155: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ ,  $3$ ,  $\geq 4$ ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)..... 440
- Abbildung 4-156: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ ,  $3$ ,  $\geq 4$ ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)..... 441
- Abbildung 4-157: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ ,  $3$ ,  $\geq 4$ ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)..... 441
- Abbildung 4-158: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 4$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem

<i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0, 1, $\geq 2$ ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	444
Abbildung 4-159: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0, 1, $\geq 2$ ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	445
Abbildung 4-160: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0, 1, $\geq 2$ ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko).....	445
Abbildung 4-161: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO ( $< 20$ ppb, $\geq 20$ ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	453
Abbildung 4-162: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate schwere UE zu Woche 52 für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO ( $< 20$ ppb, $\geq 20$ ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	453
Abbildung 4-163: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate SUE zu Woche 52 für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO ( $< 20$ ppb, $\geq 20$ ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko) .....	454
Abbildung 4-164: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO ( $< 20$ ppb, $\geq 20$ ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference) .....	454
Abbildung 4-165: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO ( $< 20$ ppb, $\geq 20$ ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g).....	455
Abbildung 4-166: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO ( $< 20$ ppb, $\geq 20$ ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference) .....	455

Abbildung 4-167: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO (< 20 ppb, ≥ 20 ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g).....	456
Abbildung 4-168: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO (< 20 ppb, ≥ 20 ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference) .....	456
Abbildung 4-169: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO (< 20 ppb, ≥ 20 ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g) .....	457
Abbildung 4-170: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i> (< 0,5 Giga/l, ≥ 0,5 Giga/l) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference) .....	462
Abbildung 4-171: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i> (< 0,5 Giga/l, ≥ 0,5 Giga/l) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g).....	462
Abbildung 4-172: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i> (< 0,5 Giga/l, ≥ 0,5 Giga/l) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference) .....	463
Abbildung 4-173: <i>Forest-Plot</i> zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert für die Subgruppe Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i> (< 0,5 Giga/l, ≥ 0,5 Giga/l) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g).....	463
Abbildung 4-174: CONSORT <i>Flow Chart</i> für die Studie BOREAS.....	521
Abbildung 4-175: CONSORT <i>Flow Chart</i> für die Studie NOTUS.....	536

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	<i>Anti-Drug-Antibody</i>
AECOPD	<i>Akut exazerbierte COPD (Acute Exacerbation(s) of Chronic Obstructive Pulmonary Disease)</i>
ALT	<i>Alanin-Aminotransferase</i>
AMIce	<i>Arzneimittel Informationssystem</i>
AM-NutzenV	<i>Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BiPAP	<i>Bi-level Positive Airway Pressure</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BODE	<i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COPD	<i>Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
DNS	<i>Desoxyribonukleinsäure</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
Embase	<i>Excerpta Medica Database</i>
EOT	<i>End of Treatment</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
E-RS	<i>Evaluating Respiratory Symptoms</i>
EU	<i>Europäische Union</i>
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trials Register</i>
EXACT	<i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>
FEF	<i>Forcierter expiratorischer Fluss</i>
FeNO	<i>Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (Fractional Exhaled Nitric Oxide)</i>
FEV <sub>1</sub>	<i>Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second)</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FEV <sub>1</sub> /FVC	Relative Einsekundenkapazität (Tiffenau-Index)
FVC	Forcierte Vitalkapazität ( <i>Forced Vital Capacity</i> )
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HBcAb	Hepatitis-B-Core-Antikörper
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen ( <i>Hepatitis-B surface Antigen</i> )
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCVAb	Hepatitis-C-Virus-Antikörper ( <i>Hepatitis-C-Virus Antibody</i> )
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICS	Inhalatives Corticosteroid ( <i>Inhaled Corticosteroid</i> )
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
Ig	Immunglobulin
IPD	<i>Individual Patient Data</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LABA	Langwirksamer Beta-2-Agonist ( <i>Long-acting Beta2-Agonist</i> )
LAMA	Langwirksamer Muskarinantagonist ( <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i> )
LS MW	<i>Least Square Mittelwert (Least Square Mean)</i>
LS MWD	<i>Least Square Mittelwertdifferenz (Least Square Mean Difference)</i>
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>
med. LZT	Medikamentöse Langzeittherapie
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
Max.	Maximum

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Min.	Minimum
mMRC	<i>(Modified) Medical Research Council</i>
MMRM	<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit Ausprägung/Ereignis
NE	Nicht evaluierbar
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PARC	<i>Pulmonary and Activation-regulated Chemokine</i>
PDE	Phosphodiesterase
Post-BD	Nach der Bronchodilatation
Prä-BD	Vor der Bronchodilatation
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
Q	Quartil
Q2W	Zweiwöchentliche Gabe
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Risikodifferenz
RNS	Ribonukleinsäure
ROW	Rest der Welt ( <i>Rest of World</i> )
RR	Relatives Risiko ( <i>Risk Ratio</i> )
s. c.	Subkutan
SABA	Kurzwirksamer Beta-2-Agonist ( <i>Short-acting Beta2-Agonist</i> )
SD	Standardabweichung ( <i>Standard Deviation</i> )
SE	Standardfehler ( <i>Standard Error</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TIA	Transitorische ischämische Attacke

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
UESI	Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse
UK	Vereinigtes Königreich ( <i>United Kingdom</i> )
ULN	Obere Normgrenze ( <i>Upper Limit of Normal</i> )
USA	Vereinigte Staaten von Amerika ( <i>United States of America</i> )
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie



#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD*), die trotz einer Kombinationstherapie aus einem inhalativen Corticosteroid (*Inhaled Corticosteroids, ICS*), einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (*Long-Acting Beta2-Agonist, LABA*) und einem langwirksamen Muskarinantagonisten (*Long-Acting Muscarinic Antagonist, LAMA*) oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist.

Die Bewertung erfolgt gegenüber Placebo in Kombination mit der etablierten, medikamentösen Langzeittherapie mit LABA in Kombination mit LAMA und ICS, falls angebracht.

Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.1 aufgeführt. Basis der Nutzenbewertung sind randomisierte, kontrollierte Studien (*Randomized Controlled Trial, RCT*).

### Datenquellen

Zur Identifizierung der verfügbaren Evidenz mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab erfolgt eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu werden firmeninterne Datenbanken herangezogen und systematische Recherchen in den in der Dossievorlage vorgesehenen Datenbanken und Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken durchgeführt. Für die Anwendung von Dupilumab bei Erwachsenen mit COPD mit einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen im Blut liegen Studiendaten aus zwei RCT (BOREAS, EFC15804 und NOTUS, EFC15805) vor. Als Datenquellen werden die Studienunterlagen sowie dazugehörige Zusatzauswertungen zu weiteren Endpunkten und Subgruppenanalysen herangezogen. Die vollständigen Studienunterlagen sind in Modul 5 abgelegt.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien sind in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-2 zusammenfassend dargestellt.

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

Für die Nutzenbewertung von Dupilumab als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, wurden die Studien BOREAS und NOTUS als relevante Studien identifiziert.

Diese RCT sind gemäß *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement* dargestellt (Anhang 4-E). Das Verzerrungspotenzial ist sowohl auf Studienebene als auch endpunktspezifisch gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten (*Individual Patient Data, IPD*) der beiden Studien BOREAS und NOTUS zu Woche 52. Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit parallelem Studiendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab, begleitend mit einer medikamentösen Langzeittherapie bei Erwachsenen mit COPD mit einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen im Blut.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studien werden in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Im Anschluss erfolgt in Abschnitt 4.4 eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise unter der Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der Endpunkte und der Evidenzstufe.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Dupilumab im neuen Anwendungsgebiet erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudien BOREAS und NOTUS. In Tabelle 4-1 findet sich eine Zusammenfassung der Ergebnisse, anhand derer das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens beurteilt wird. Sowohl die Bewertung des medizinischen Nutzens als auch des medizinischen Zusatznutzens orientieren sich an der unmittelbaren Relevanz für Patienten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Der medizinische Zusatznutzen von Dupilumab wird gegenüber Placebo in Kombination mit der etablierten medikamentösen Langzeittherapie mit LABA + LAMA ± ICS abgeleitet.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 24. Januar 2024 unter der Vorgangsnummer 2023-B-319 bestimmt. Im Beratungsgespräch wurde folgende zVT für das zu diesem Zeitpunkt geplante Anwendungsgebiet „Behandlung der COPD mit Typ-2-Inflammation, die trotz Dreifach- oder Zweifach-Therapie, sofern inhalative Corticosteroide kontraindiziert sind, nicht ausreichend kontrolliert ist“ benannt [14]:

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

Das Anwendungsgebiet wurde nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA im Rahmen des Zulassungsprozesses angepasst: Dupilumab als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichneter COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist. Da es sich lediglich um eine Präzisierung der Formulierung handelt, hat die Änderung keinen Einfluss auf die vom G-BA benannte zVT im Anwendungsgebiet von Dupilumab.

Gemäß Ausführungen des G-BA entspricht die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie der COPD nicht der zVT, wenn noch die Möglichkeit einer Therapieeskalation besteht [14].

Die regulatorische Möglichkeit, Roflumilast als *Add-on*-Therapie einzusetzen, ist beschränkt auf Patienten mit schwerer COPD mit einem forcierten expiratorischen Einsekundenvolumen (*Forced Expiratory Volume in 1 Second*, FEV<sub>1</sub>) < 50 % vom Soll, ausgeprägter chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen (gemäß Fachinformation definiert als  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr) [2, 21]. Die Therapie kann mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen [7, 24]. In den Zulassungsstudien brach ein größerer Anteil der Patienten unter Roflumilast die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab als unter Placebo (14 % vs. 11 %) [7]. Auch in nachfolgenden Studien lag der Anteil der Studienabbrecher aufgrund von Nebenwirkungen unter Roflumilast höher als unter Placebo (11,3 % vs. 5,6 %) [41]. Zudem wird die Evidenzqualität als gering eingeschätzt und daher sollte Roflumilast insgesamt nur in begründeten Fällen erwogen werden [5, 15].

In den Studien BOREAS und NOTUS wurden COPD-Patienten mit einem post-bronchodilatatorischen (Post-BD) FEV<sub>1</sub> zwischen > 30 % und  $\leq 70$  % vom Soll eingeschlossen. Der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Erwachsenen mit COPD mit einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen im Blut, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, erfolgt gegenüber Placebo, wobei die etablierte medikamentöse Langzeittherapie mit LABA und LAMA und ggf. ICS, falls angebracht, fortgeführt wurde. Da Roflumilast, wie oben beschrieben, aufgrund der Zulassung und des Nebenwirkungsprofils nur für einen Teil der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommt, wurden die Gesamtpopulationen der Studien jeweils modifiziert, um eine Übereinstimmung der Analysepopulation mit der vom G-BA benannten zVT zu gewährleisten. Die Umsetzung der zVT erfolgt somit durch eine Trennung in die folgenden beiden Teilpopulationen:

- Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq 50$  % vom Soll)
- Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> < 50% vom Soll)

Eine *Add-on*-Therapie mit Phosphodiesterase (PDE)-4-Hemmern (z. B. Roflumilast) war in den Studien erlaubt, wenn die Behandlung bereits seit mehr als 6 Monaten vor dem *Screening* mit einer stabilen Dosis erfolgte. In der Studie BOREAS haben 2 (0,4 %) Patienten im Dupilumab-Arm und 9 (1,9 %) Patienten im Kontrollarm PDE-4-Hemmer erhalten. In der Studie NOTUS betraf das 2 (0,4 %) Patienten im Dupilumab-Arm und 5 (1,1 %) Patienten im Kontrollarm. Es wird angenommen, dass der geringe Anteil an Patienten unter Behandlung mit Roflumilast den Versorgungsanteil widerspiegelt und darauf zurückzuführen ist, dass die Therapie wie bereits beschrieben mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht, die bereits in den Zulassungsstudien von Roflumilast mit einem vermehrten Behandlungsabbruch assoziiert waren [7]. Für die Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> < 50% vom Soll) können aus den genannten Gründen keine Studienergebnisse gegenüber der zVT dargestellt werden.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dupilumab erfolgt für die Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll), die Patienten mit einem post-bronchodilatatorischen FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll aus den Studien BOREAS und NOTUS umfasst, sowohl auf Einzelstudien- als auch auf einer IPD-Meta-Analyse.

Bei dem gewählten Ansatz handelt es sich um eine konservative (im Sinne der größten Patientenzahl) Trennung in die beiden Teilpopulationen. Tatsächlich wird es sich um eine Überschätzung des Anteils der Patienten, die die notwendigen Kriterien für eine Roflumilast-Behandlung erfüllen, handeln. Roflumilast stellt für eine Teilpopulation der Patienten, die trotz einer leitlinienkonformen Therapieoptimierung auch unter der Dreifach-Therapie exazerbieren, eine regulatorische Behandlungsoption dar, die aber aufgrund der Nebenwirkungen, die die Lebensqualität erheblich einschränken, und der als gering eingeschätzten Evidenzqualität zur Wirksamkeit als *Add-on*-Therapie zur Dreifach-Therapie nur in begründeten Fällen in Erwägung zu ziehen ist [5, 15]. Aus diesem Grund sind zusätzlich zur Darstellung der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) in Abschnitt 4.3.1.3 die Daten der Gesamtpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS, sowohl auf Einzelstudien- als auch auf einer IPD-Meta-Analyse, in Anhang 4-H hinterlegt.

In der nachfolgenden Tabelle 4-1 findet sich eine Zusammenfassung der Ergebnisse für die Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll), anhand derer das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Dupilumab im Anwendungsgebiet beurteilt wird. Der Behandlungseffekt wird anhand der Effektschätzer Ratenverhältnis, *Odds Ratio* (OR), Relatives Risiko (*Risk Ratio*, RR), Risikodifferenz (RD), *Hazard Ratio* (HR) bzw. mittels adjustierter *Least Square* Mittelwertdifferenz (*Least Square Mean Difference*, LS MWD) angegeben. Alle Effektschätzer werden inklusive 95 %-Konfidenzintervall (KI) und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die dargestellten Ergebnisse auf die IPD-Meta-Analyse.

Tabelle 4-1: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zVT auf Endpunktebene in der Indikation COPD

Nutzendimension/ Endpunkt	Dupilumab + med. LZT vs. Placebo + med. LZT Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>			
<b>Mortalität<sup>a</sup></b>			
Unerwünschte Ereignisse (UE) mit Todesfolge	OR	1,65 [0,53; 5,08]; 0,3849	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,64 [0,54; 4,97]; 0,3853	
	RD	0,69 [-0,82; 2,20]; 0,3688	
<b>Morbidität</b>			
<b>Akut exazerbierte COPD (<i>Acute Exacerbation(s) of COPD, AECOPD</i>)<sup>b</sup></b>			
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen <sup>d</sup>	Raten- verhältnis  Raten- differenz	<b>0,66 [0,53; 0,82]; 0,0002</b>  -0,30 [-0,48; -0,13]	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Dupilumab + med. LZT vs. Placebo + med. LZT		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		
Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen <sup>e</sup>	Raten- verhältnis Raten- differenz	<b>0,68 [0,54; 0,85]; 0,0009</b> -0,26 [-0,42; -0,10]	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen <sup>d</sup>	Raten- verhältnis Raten- differenz	<b>0,44 [0,20; 0,99]; 0,0465</b> -0,04 [-0,08; 0,01]	
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen <sup>d</sup>	HR	<b>0,75 [0,60; 0,94]; 0,0117</b>	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen <sup>d</sup>	HR	<b>0,45 [0,21; 0,99]; 0,0482</b>	
<b>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool (EXACT)<sup>b, d</sup></b>			
Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen	Raten- verhältnis Raten- differenz	0,95 [0,76; 1,19]; 0,6680 -0,04 [-0,22; 0,14]	Kein größerer oder geringerer Nutzen
<b>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD (E-RS: COPD)<sup>c, e</sup></b>			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie BOREAS	OR	1,88 [1,21; 2,90]; 0,0048	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	<b>1,47 [1,08; 1,98]; 0,0132</b>	
	RD	9,45 [1,74; 17,16]; 0,0165	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR	0,89 [0,55; 1,46]; 0,6530	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,96 [0,69; 1,34]; 0,8291	
	RD	-1,26 [-10,10; 7,58]; 0,7792	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie BOREAS	OR	2,29 [1,45; 3,63]; 0,0004	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	RR	<b>1,77 [1,25; 2,49]; 0,0013</b>	
	RD	13,47 [5,50; 21,43]; 0,0010	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR	1,20 [0,74; 1,93]; 0,4583	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,16 [0,84; 1,62]; 0,3639	
	RD	4,27 [-4,77; 13,30]; 0,3534	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie BOREAS	OR	1,36 [0,87; 2,15]; 0,1817	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,25 [0,89; 1,75]; 0,1903	
	RD	3,65 [-3,44; 10,75]; 0,3119	

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Dupilumab + med. LZT vs. Placebo + med. LZT		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR	0,84 [0,49; 1,42]; 0,5103	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,86 [0,60; 1,25]; 0,4359	
	RD	-0,77 [-9,45; 7,91]; 0,8620	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie BOREAS	OR	1,47 [0,94; 2,29]; 0,0903	
	RR	1,26 [0,93; 1,70]; 0,1370	
	RD	5,43 [-2,28; 13,15]; 0,1668	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR	0,78 [0,47; 1,30]; 0,3336	
	RR	0,91 [0,65; 1,28]; 0,5869	
	RD	-4,22 [-13,58; 5,14]; 0,3762	
Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt- <i>Scores</i> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	<b>-0,84 [-1,53; -0,14]; 0,0182</b>	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Hedges' g	-0,17 [-0,32; -0,03]	
Veränderung der Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> - Wert	MWD	<b>-0,51 [-0,88; -0,14]; 0,0071</b>	
	Hedges' g	-0,20 [-0,34; -0,05]	
Veränderung der Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	-0,17 [-0,37; 0,03]; 0,0948	
	Hedges' g	-0,12 [-0,26; 0,02]	
Veränderung der Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	-0,14 [-0,36; 0,08]; 0,2139	
	Hedges' g	-0,09 [-0,23; 0,05]	
<b>Prä-/Post-BD-FEV<sub>1</sub><sup>c</sup></b>			
Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	<b>0,07 [0,03; 0,12]; 0,0012</b>	Ergänzende Darstellung
	Hedges' g	0,20 [0,08; 0,32]	
Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	<b>0,07 [0,02; 0,11]; 0,0028</b>	
	Hedges' g	0,18 [0,06; 0,30]	
<b>European Quality of Life 5 Dimension Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)<sup>c, e</sup></b>			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um $\geq 15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR	1,59 [0,88; 2,84]; 0,1215	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,32 [0,90; 1,95]; 0,1546	
	RD	6,07 [-5,07; 17,22]; 0,2846	
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	MWD	1,18 [-1,80; 4,15]; 0,4362	
	Hedges' g	0,08 [-0,13; 0,29]	
<b>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity (BODE) Index Score<sup>c, e</sup></b>			
Veränderung des BODE Index <i>Scores</i> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	MWD	<b>-0,32 [-0,61; -0,02]; 0,0366</b>	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Hedges' g	-0,23 [-0,45; -0,01]	

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Dupilumab + med. LZT vs. Placebo + med. LZT Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>c</sup></b>			
<b>St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)<sup>d</sup></b>			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie BOREAS	OR RR RD	1,52 [1,03; 2,24]; 0,0364 <b>1,23 [1,04; 1,44]; 0,0134</b> 9,88 [1,31; 18,45]; 0,0240	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR RR RD	0,98 [0,63; 1,54]; 0,9333 1,02 [0,84; 1,23]; 0,8581 -0,07 [-10,16; 10,01]; 0,9885	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	OR RR RD	1,30 [0,96; 1,74]; 0,0872 <b>1,21 [1,04; 1,40]; 0,0122</b> 6,30 [-0,14; 12,73]; 0,0551	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	OR RR RD	1,43 [1,04; 1,96]; 0,0263 <b>1,29 [1,08; 1,53]; 0,0043</b> 7,46 [1,26; 13,65]; 0,0184	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	<b>-3,39 [-5,49; -1,28]; 0,0016</b>	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Hedges' g	-0,21 [-0,33; -0,08]	
Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	<b>-3,39 [-6,19; -0,59]; 0,0175</b>	
	Hedges' g	-0,16 [-0,29; -0,03]	
Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> - Wert	MWD	<b>-4,93 [-7,56; -2,30]; 0,0002</b>	
	Hedges' g	-0,24 [-0,37; -0,11]	
Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	<b>-2,34 [-4,64; -0,03]; 0,0467</b>	
	Hedges' g	-0,13 [-0,26; -0,00]	
<b>Verträglichkeit<sup>a</sup></b>			
<b>Gesamtraten der UE</b>			
Gesamtrate UE	OR	0,96 [0,72; 1,29]; 0,7935	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	0,99 [0,91; 1,07]; 0,7627	
	RD	-0,84 [-6,56; 4,88]; 0,7735	
Gesamtrate nicht-schwere UE	OR	0,97 [0,73; 1,29]; 0,8389	
	RR	0,99 [0,91; 1,08]; 0,8501	
	RD	-0,59 [-6,52; 5,34]; 0,8444	
Gesamtrate schwere UE	OR	0,80 [0,52; 1,24]; 0,3156	
	RR	0,82 [0,55; 1,21]; 0,3149	
	RD	-1,91 [-5,73; 1,91]; 0,3257	



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

Nutzendimension/ Endpunkt	Dupilumab + med. LZT vs. Placebo + med. LZT		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		
Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	OR RR RD	0,72 [0,48; 1,07]; 0,1027 0,75 [0,52; 1,06]; 0,1037 -3,54 [-7,74; 0,66]; 0,0985	
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	OR RR RD	1,33 [0,65; 2,70]; 0,4370 1,31 [0,66; 2,61]; 0,4362 0,89 [-1,47; 3,24]; 0,4618	
Gesamtrate jegliche unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)	OR RR RD	0,86 [0,50; 1,49]; 0,5997 0,87 [0,52; 1,45]; 0,5988 -0,78 [-3,83; 2,27]; 0,6164	
Gesamtrate <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> (MACE) <sup>g</sup>	OR RR RD	0,52 [0,17; 1,61]; 0,2563 <sup>f</sup> 0,50 [0,15; 1,64]; 0,2511 -0,85 [-2,23; 0,53]; 0,2249	
<b>UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)</b>			
PT: Diarrhö in der Studie BOREAS	OR RR RD	2,82 [1,09; 7,30]; 0,0327 <b>2,69 [1,08; 6,73]; 0,0340</b> 4,42 [0,58; 8,25]; 0,0240	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	OR RR RD	1,87 [1,06; 3,29]; 0,0295 <b>1,80 [1,06; 3,07]; 0,0295</b> 3,18 [0,08; 6,27]; 0,0442	
PT: Akute Sinusitis	OR RR RD	4,13 [1,38; 12,34]; 0,0111 <sup>f</sup> <b>5,57 [1,24; 25,06]; 0,0252</b> 2,16 [-0,20; 4,51]; 0,0723	
SOC: Untersuchungen	OR RR RD	0,44 [0,21; 0,91]; 0,0277 <b>0,46 [0,23; 0,92]; 0,0281</b> -2,51 [-4,93; -0,09]; 0,0423	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	OR RR RD	0,46 [0,22; 0,96]; 0,0380 <b>0,47 [0,23; 0,96]; 0,0389</b> -2,43 [-4,74; -0,12]; 0,0393	
<b>Schwere UE nach SOC und PT</b>			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	OR RR RD	0,43 [0,20; 0,92]; 0,0286 <b>0,44 [0,21; 0,92]; 0,0291</b> -2,77 [-5,17; -0,36]; 0,0241	Kein größerer oder geringerer Nutzen
<b>SUE nach SOC und PT</b>			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	OR RR RD	0,49 [0,25; 0,94]; 0,0319 <b>0,50 [0,27; 0,95]; 0,0329</b> -3,19 [-5,83; -0,56]; 0,0175	Kein größerer oder geringerer Nutzen

Nutzendimension/ Endpunkt	Dupilumab + med. LZT vs. Placebo + med. LZT Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die dargestellten Ergebnisse auf die IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS.</p> <p>a: Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation.</p> <p>b: Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population.</p> <p>c: Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population, wobei für die Studie NOTUS nur Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>d: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>e: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen.</p> <p>f: Waren die Ereignisraten ≤ 1 %, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei der zugehörige p-Wert und die Konfidenzintervalle mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden.</p> <p>g: Endpunktauswertung umfasst kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Herzinfarkt und/oder nicht-tödlichen Schlaganfall.</p> <p>AECOPD: Akut exazerbierte COPD; BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschtes Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zeigt die IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS zu Woche 52 für die Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) für Dupilumab in verschiedenen Morbiditätseindpunkten sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zVT eine statistisch signifikante und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Unter Dupilumab wird eine deutliche Verbesserung von schwerwiegenden krankheits-spezifischen Symptomen erreicht. Dies zeigt sich in der statistisch signifikanten Reduktion der annualisierten Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen. Die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen liegt im Dupilumab-Arm mit 0,58 deutlich niedriger als im Kontrollarm mit 0,89. Die statistisch signifikanten Vorteile bei den Reduktionen der annualisierten Raten der mittelschweren Exazerbationen, der schweren Exazerbationen und bei der Zeit bis zur ersten schweren und der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation untermauern die Überlegenheit von Dupilumab gegenüber der zVT.

Des Weiteren zeigen sich in der Studie BOREAS bei den Anteilen der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um  $\geq 3,35$  Punkte und der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um  $\geq 1,85$  Punkte statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab.

Die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung spiegelt sich zudem in einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider (SGRQ-Gesamt-Score). In der IPD-Meta-Analyse erreichten 45,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung um  $\geq 8$  Punkte im Vergleich zu 38,1 % im Kontrollarm. Eine Verbesserung um  $\geq 12$  Punkte wurde von 38,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm im Vergleich zu 29,5 % im Kontrollarm erreicht. Gestützt werden diese Ergebnisse durch die Analyse zur Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 4$  Punkte der Studie BOREAS, in der 56,4 % der Patienten im Dupilumab-Arm im Vergleich zu 46,8 % der Patienten im Kontrollarm eine Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte zeigten.

Dem Zusatznutzen für die Endpunkte aus der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität steht für Dupilumab kein größerer oder geringerer Nutzen in der Kategorie Verträglichkeit gegenüber.

In der Gesamtabwägung ergibt sich aus der unter Dupilumab erzielten deutlichen Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung einhergehen, eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV. Bei dem bekannten und gleichzeitig sehr guten Sicherheitsprofil wird somit ein **Beleg für einen beträchtlich Zusatznutzen** gegenüber der zVT abgeleitet.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist.

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

### Population

Dupilumab ist gemäß Fachinformation angezeigt als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist [42].

## **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Dupilumab, das als subkutane (s. c.) Injektion verabreicht wird. Im vorliegenden Anwendungsgebiet COPD mit einer Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut wird den Patienten alle 2 Wochen (Q2W) 300 mg Dupilumab injiziert.

## **Vergleichstherapie**

Die zVT für den Wirkstoff Dupilumab zur Behandlung von Erwachsenen mit COPD mit einer Typ-2-Inflammation, die trotz Dreifach- oder Zweifach-Therapie, sofern inhalative Corticosteroide kontraindiziert sind, nicht ausreichend kontrolliert ist, lautet [14]:

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

Das Anwendungsgebiet wurde nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA im Rahmen des Zulassungsprozesses angepasst: Dupilumab als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist. Da es sich lediglich um eine Präzisierung der Formulierung handelt, hat die Änderung keinen Einfluss auf die vom G-BA benannte zVT im Anwendungsgebiet von Dupilumab.

## **Endpunkte**

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

### ***Mortalität***

- Im Rahmen der UE berichtet

### ***Morbidität***

- Patientenrelevante, krankheitsbedingte Endpunkte bei COPD (z. B. COPD-Symptomatik)

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Verwendung von krankheitsspezifischen sowie generischen Fragebögen

### ***Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse***

- Gesamtrate der UE
- Gesamtrate der UE nach Schweregrad
- Gesamtrate der SUE
- Gesamtrate der UE, die zum Behandlungsabbruch führen

- Gesamtrate der UESI, nicht-schwere UESI, schwere UESI, schwerwiegende UESI
- Gesamtrate MACE
- UE nach SOC und PT

### Studientyp

RCT 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 RCT im Anwendungsgebiet möglich. In die Nutzenbewertung fließen somit ausschließlich RCT ein.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien für die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupilumab in der Indikation COPD

Kriterium	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	1	Erwachsene mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist.	1	Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.

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

Kriterium	E	Einschlusskriterien	A	Ausschlusskriterien
Intervention	2	Dupilumab 300 mg Q2W	2	Die Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Komparator	3	LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast, sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind.	3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT.
Endpunkte	4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet.	4	Es wurde kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet.
Studientypen	5	RCT	5	Die Studie ist keine RCT.
Behandlungsdauer	6	≥ 24 Wochen	6	< 24 Wochen
Publikationstyp	7	Studienbericht, Vollpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte, Poster und/oder Kongressabstracts, <i>Review</i> -Artikel, <i>Comments</i> , <i>Surveys</i> , <i>Notes</i> , <i>Letter</i> , <i>Editorial</i> , <i>Errata</i> , Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen.
Registereintrag	8	-	8	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) [nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]
<p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EU-CTR: <i>European Union Clinical Trials Register</i>; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; Q2W: Zweiwöchentliche Gabe; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO ICTRP: <i>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform</i>; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

### Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien zu Zielpopulation und Intervention ergeben sich aus der Fachinformation von Dupilumab [42]. In Bezug auf die Intervention werden daher nur Studien berücksichtigt, bei denen Dupilumab in mindestens einem Studienarm gemäß Fachinformation verabreicht wurde.

Die zVT wurde vom G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV am 24. Januar 2024 unter der Vorgangsnummer 2023-B-319 bestimmt. Dabei wurde als zVT für die Behandlung von Erwachsenen mit COPD mit einer Typ-2-Inflammation, die trotz Dreifach- oder Zweifach-Therapie, sofern ICS kontraindiziert sind, nicht ausreichend kontrolliert ist, LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast, sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind, als zVT benannt [14].

Die im Rahmen des Zulassungsprozesses nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA erfolgte Präzisierung der Formulierung des Anwendungsgebiets hat keine Auswirkung auf die vom G-BA benannte zVT. Auch die in den Einschlusskriterien festgelegten Endpunkte ergeben sich aus dem Beratungsgespräch [14].

Da es sich bei der COPD um eine chronische Erkrankung handelt, wird eine Mindestdauer der Studien von 24 Wochen vorausgesetzt. Da RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit assoziiert sind, wird nur dieser Studientyp in der Recherche berücksichtigt.

Des Weiteren werden nur Studien berücksichtigt, für die eine Volltextpublikation, ein Studienbericht oder eine ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern vorlag, da andere Publikationstypen nicht die Kriterien des *CONSORT-Statements* erfüllen und somit eine Beurteilung der Studien nicht gewährleistet werden kann.

### 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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche zu dem zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab wird in den Datenbanken *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE, inklusive „in-process & other non-indexed citations“), *Excerpta Medica Database* (Embase) und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (Cochrane) durchgeführt. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Sprache oder Zeitraum, werden nicht vorgenommen. Für Embase und MEDLINE wird der RCT-Filter nach Wong verwendet [56]. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in

Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben die Register *Clinicaltrials.gov*, *European Union Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Dupilumab durchsucht. Generelle Einschränkungen, z. B. hinsichtlich Studientyp oder Zeitraum werden nicht vorgenommen.

Die Datenbanken der *European Medicines Agency (EMA) Register Clinical Data* Suchportal und *Clinical Trials Information System (CTIS)* sowie das Arzneimittel Informationssystem (AMIce) werden nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien durchsucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Entsprechend der Dossievorlage wird die Suchstrategie für diese Datenbanken nicht dokumentiert.

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

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

---

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Internetseite des G-BA wird nach Einträgen zu Studien durchsucht, die bereits anderweitig (über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) für den Wirkstoff Dupilumab identifiziert wurden.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektierten 2 Personen unabhängig voneinander die in der bibliographischen Literaturrecherche und in der Registersuche identifizierten Treffer. Die Ein- und Ausschlusskriterien zu Endpunkten wurden nur auf Volltextebene berücksichtigt.

Abweichende Einschätzungen zur Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregister-einträgen wurden im Konsens durch Diskussion zwischen den selektierenden Personen gelöst. Die Basis der Entscheidungsfindung bildeten dabei die in Tabelle 4-2 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 Studien- 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 RCT beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

#### **Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

- Sonstige Aspekte auf Studienebene

### **Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene**

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

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) 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. Die Ergebnisse für relevante Studien oder Endpunkte mit „hohem“ Verzerrungspotenzial werden gleichwohl im Dossier dargestellt und, soweit möglich, erfolgt eine Einschätzung dazu, in welche Richtung sich die Verzerrung auf die Schätzung des Behandlungseffektes auswirkt. Nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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

## **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> 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 die CONSORT-Items 2b bis 14 aus den Studienprotokollen bzw. den relevanten Publikationen extrahiert und zusammen mit dem *Flow Chart* im Anhang 4-E dargestellt.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

---

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

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

#### **4.2.5.2.1 Patientencharakteristika**

Zur Beschreibung der Studienpopulation der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden die demografischen Daten, krankheitsspezifischen 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 zu *Baseline* werden berücksichtigt:

##### Demografische Parameter

- Alter
- Geschlecht
- Region
- Abstammung
- Ethnische Herkunft
- Körpergewicht
- *Body Mass Index* (BMI)
- Raucherstatus zum *Screening*
- Rauchdosis in Packungsjahren

##### Krankheitscharakteristika

- FEV<sub>1</sub>
- Forcierte Vitalkapazität (*Forced Vital Capacity*, FVC)
- FEV<sub>1</sub>/FVC
- Forcierter expiratorischer Fluss (FEF)
- SGRQ-Gesamt-Score
- Zeit seit COPD-Erstdiagnose



- Alter zu COPD-Beginn
- Anzahl mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1
- Anzahl mittelschwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1
- Anzahl schwerer Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1
- EQ-5D VAS
- BODE Index *Score*
- E-RS: COPD Gesamt-*Score*
- COPD-Schweregrad nach *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*
- COPD-Vorgeschichte

Vorherige und aktuelle Therapien

- ICS-Dosis
- Andere medikamentösen Langzeittherapien als ICS
- Zweifach-/Dreifach-Therapien (LABA + LAMA ± ICS)

#### **4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte**

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

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden die Studien BOREAS und NOTUS als relevant für die Nutzenbewertung identifiziert (Abschnitt 4.3.1.1).

Tabelle 4-3: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension/ Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
<b>Mortalität</b>		
UE mit Todesfolge	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der berichteten Todesfälle</li> </ul>	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
<b>Morbidität</b>		
AECOPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen</li> <li>Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen</li> <li>Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen</li> </ul>	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert Ratendifferenz [95 %-KI]; p-Wert
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbation während der 52 Behandlungswochen</li> <li>Zeit bis zur ersten schweren COPD-Exazerbation während der 52 Behandlungswochen</li> </ul>	HR [95 %-KI]; p-Wert
EXACT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen</li> </ul>	Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert Ratendifferenz [95 %-KI]; p-Wert
E-RS: COPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD Gesamt-Scores um <math>\geq 3,35</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um <math>\geq 1,85</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um <math>\geq 1,15</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um <math>\geq 1,05</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> </ul>	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert

Nutzendimension/ Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>• Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>• Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>• Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> </ul>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g
Prä-/Post-BD-FEV <sub>1</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Prä-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>• Veränderung des Post-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> </ul>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g
EQ-5D VAS <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um <math>\geq 15</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> </ul>	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> </ul>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g
BODE Index Score <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des BODE Index Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> </ul>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
SGRQ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um <math>\geq 4</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um <math>\geq 8</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um <math>\geq 12</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> </ul>	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD [95 %-KI]; p-Wert
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>• Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>• Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>• Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkungen zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> </ul>	MWD <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g

Nutzendimension/ Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
<b>Sicherheit</b>		
UE	• Anteil der Patienten mit Ereignis	OR [95 %-KI]; p-Wert
SUE	• Anteil der Patienten mit Ereignis	RR [95 %-KI]; p-Wert
UE nach Schweregrad	• Anteil der Patienten mit Ereignis	RD [95 %-KI]; p-Wert
Behandlungsabbruch aufgrund UE	• Anteil der Patienten mit Ereignis	
UESI	• Anteil der Patienten mit Ereignis	
MACE <sup>c</sup>	• Anteil der Patienten mit Ereignis	
UE und SUE nach SOC und PT	• Anteil der Patienten mit Ereignis	
Behandlungsabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT	• Deskriptive Darstellung	
<p>Sollten die Ereignisraten <math>\leq 1\%</math> sein, wird ein Peto-OR berechnet und zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds herangezogen.</p> <p>a: Angegeben als <i>LS Mean Difference</i>.</p> <p>b: Veränderungen zu Woche 52 können ausschließlich für die Studie NOTUS berichtet werden. In der Studie BOREAS war nur eine Erhebung zu <i>Baseline</i> vorgesehen.</p> <p>c: Endpunktauswertung umfasst kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Herzinfarkt und/oder nicht-tödlichen Schlaganfall.</p> <p>AECOPD: <i>Acute Exacerbation(s) of COPD</i>; BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>; E-RS: <i>COPD: Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekunden-volumen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; <i>LS Mean Difference: Least Square Mean Difference</i>; MACE: <i>Major Adverse Cardiac Event</i>; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

## Mortalität

### *Patientenrelevanz und Validität*

Die Verlängerung des Überlebens markiert ein herausragendes Therapieziel bei tödlich verlaufenden Erkrankungen und gilt als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt [6, 16, 23]. Endpunkte aus der Kategorie Mortalität unterliegen keiner subjektiven Bewertung und sind demzufolge grundsätzlich als valide anzusehen.

### *Operationalisierung*

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Todesfälle im Rahmen der standardisierten Erhebung der UE erfasst.

*Darstellung im Dossier:*

- Anzahl UE mit Todesfolge

**Morbidität****AECOPD***Patientenrelevanz und Validität*

Im klinischen Verlauf der COPD sind Exazerbationen entscheidende Ereignisse, die mit Entzündungsreaktionen und einer daraus resultierenden Gewebeerstörung einhergehen und eine schnelle Krankheitsprogression begünstigen [18, 19]. Eine Exazerbation ist definiert als eine akute, über mindestens 2 Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome mit der Notwendigkeit einer Intensivierung der COPD-Therapie [5]. Bei Patienten mit schweren und/oder häufigen Exazerbationen besteht ein noch größeres Risiko für eine rasche Krankheitsprogression, verbunden mit einer höheren Mortalität und Morbidität [9, 19, 54]. Exazerbationen der COPD bedeuten eine unmittelbare Verschlechterung des Gesundheitszustands und sind als patientenrelevant zu betrachten. Für die Analyse der Studien BOREAS und NOTUS wurden ausschließlich mittelschwere und schwere Exazerbationen berücksichtigt, die von einem unabhängigen, verblindeten *Adjudication Committee* bewertet wurden [51, 52]. Die Validität des Endpunkts ist somit gewährleistet.

*Operationalisierung*

Die COPD-Exazerbationen wurden vom Prüfarzt dokumentiert. Mittelschwere Exazerbationen wurden definiert als AECOPD, die eine Behandlung entweder mit systemischen Corticosteroiden (intramuskulär, intravenös oder oral) und/oder Antibiotika erforderten. Schwere Exazerbationen wurden definiert als AECOPD, die eine Hospitalisierung oder Überwachung für 24 Stunden auf einer Intensivstation erforderten oder zum Tode führten. Zwei Ereignisse, sowohl mittelschwere als auch schwere Ereignisse, wurden als voneinander verschieden betrachtet, wenn sie mindestens 14 Tage auseinander lagen.

*Darstellung im Dossier:*

- Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen
- Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen
- Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen
- Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen
- Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen

## **EXACT**

### *Patientenrelevanz und Validität*

Der EXACT-Fragebogen dient der täglichen Erfassung von Häufigkeit, Schwere und Dauer von akuten COPD-Exazerbationen durch den Patienten [10]. Mittels EXACT beurteilt der Patient Veränderungen der Erkrankung bzw. Auswirkungen medizinischer Maßnahmen auf die COPD-Symptomatik. Stark belastende Symptome bei schwerer Erkrankung sind in der Einschätzung des Gesundheitszustands durch den Patienten von unmittelbarer Patientenrelevanz. Der EXACT-Fragebogen ist ein weltweit anerkanntes Instrument zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte (*Patient Reported Outcome*, PRO). Er wurde in klinischen Studien validiert [34, 35, 37] und in zahlreiche Sprachen übersetzt (Methode der Rückübersetzung), darunter auch in Deutsch [12].

Der G-BA hat im Beratungsgespräch am 24. Januar 2024 die Eignung des Instruments zur Erfassung der Symptome bei COPD-Patienten bestätigt [14].

### *Operationalisierung*

Der EXACT setzt sich zusammen aus insgesamt 14 Fragen, unterteilt in 3 Domänen und 4 Einzelfragen [10]:

- Domänen (10 Fragen)
  - Atemlosigkeit (Fragen 7-11)
  - Husten und Auswurf (Fragen 2, 3)
  - Thoraxsymptome (Fragen 1, 5, 6)
- Einzelfragen (4 Fragen)
  - Schwierigkeiten mit dem Auswurf (Frage 4)
  - Müde oder schwach (Frage 12)
  - Schlafstörungen (Frage 13)
  - Verängstigt oder beunruhigt (Frage 14)

Jede Frage wird auf einer 5- oder 6-stufigen Ordinalskala beantwortet. Die Berechnung des Gesamt-Scores erfolgt über Transformation des rohen Summen-Scores (Punktwerte von 0-51) in eine lineare Intervallskala von 0-100. Ein höherer Gesamt-Score bedeutet eine höhere Symptombelastung [10, 38]. Zur Unterscheidung der täglich vom Patienten erfassten Symptome zwischen normaler Tagesvariabilität und tatsächlicher COPD-Exazerbation, wurde ein Exazerbationsereignis als Anstieg des EXACT-Gesamt-Scores gegenüber *Baseline* um 12 Punkte über 2 Tage bzw. um 9 Punkte über 3 Tage definiert [38].

*Darstellung im Dossier:*

- Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen

**E-RS: COPD***Patientenrelevanz und Validität*

Der E-RS: COPD ist ein Teil des EXACT-Fragebogens. Im Hinblick auf die Patientenrelevanz gelten somit dieselben Ausführungen wie vorstehend für den EXACT. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 24. Januar 2024 bewertet der G-BA die mittels EXACT erfasste Anzahl und Schwere der COPD-Symptome als patientenrelevant [14]. Der E-RS: COPD bildet explizit die Schwere der respiratorischen Hauptsymptome der COPD ab. Die Validität und Reliabilität wurde in klinischen Studien bestätigt [39]. Zudem wurde der E-RS: COPD in vorangegangenen Verfahren zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln in der Indikation COPD herangezogen [13]. Er wird somit ebenfalls als patientenrelevant erachtet.

*Operationalisierung*

Der E-RS: COPD misst den Schweregrad respiratorischer COPD-Symptome anhand der 3 EXACT-Domänen Atemlosigkeit, Husten und Auswurf und Thoraxsymptome. Zu den Fragen 2 und 3 der Domäne Husten und Auswurf wird die Frage 4, Schwierigkeiten mit dem Auswurf, ergänzt, sodass der RS-Gesamt-Score aus insgesamt 11 Fragen errechnet wird [11]. Ein höherer Gesamt-Score bedeutet eine höhere Symptombelastung. Für eine klinisch relevante symptomatische Verbesserung wurden folgende Responseudefinitionen vorgeschlagen [35, 36]:

- E-RS: COPD Gesamt-Score:  $\geq 3,35$  (Skalenspannweite 0-40)
- E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit:  $\geq 1,85$  (Skalenspannweite 0-17)
- E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf:  $\geq 1,15$  (Skalenspannweite 0-11)
- E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome:  $\geq 1,05$  (Skalenspannweite 0-12)

Ein höherer Score bedeutet schwerere respiratorische Symptome.

*Darstellung im Dossier:*

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD Gesamt-Scores um  $\geq 3,35$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um  $\geq 1,85$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um  $\geq 1,15$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um  $\geq 1,05$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert
- Veränderung des E-RS: COPD Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert
- Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert
- Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert
- Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert

### ***Prä-/Post-BD-FEV<sub>1</sub> (ergänzende Darstellung)***

#### *Patientenrelevanz und Validität*

Der Anteil des FEV<sub>1</sub> vom vorhergesagten Normwert beschreibt die Lungenfunktion. Ermittelt wird das FEV<sub>1</sub> mit Hilfe eines Spirometers. Dazu müssen die Patienten in ein Mundstück aus voller Lunge schnell ausatmen. Gemessen wird die Luftmenge (in Litern), die in der ersten Sekunde ausgeatmet wird. Es handelt sich um den wichtigsten Lungenfunktionsparameter in der Diagnostik sowie als Verlaufs- und Prognoseparameter der COPD. Die Assoziation zwischen FEV<sub>1</sub> und COPD-Exazerbationen sowie beispielsweise gesundheitsbezogener Lebensqualität wurde in verschiedenen Studien berichtet [22, 33, 57].

In unabhängigen Analysen konnte zum einen ein statistisch signifikanter Zusammenhang des FEV<sub>1</sub> mit der Häufigkeit von Exazerbationen nachgewiesen werden und zum anderen gezeigt werden, dass sich eine positive Veränderung des FEV<sub>1</sub> in einer Verbesserung patientenberichteter Endpunkte und einer Verringerung des Exazerbationsrisikos niederschlägt. Daher wird die Lungenfunktion gemessen anhand des FEV<sub>1</sub> in dieser Indikation grundsätzlich als patientenrelevanter Endpunkt angesehen. Der G-BA stuft den Endpunkt dagegen als Surrogatparameter ein [14], weswegen die Ergebnisse zum FEV<sub>1</sub> lediglich supportiv im Dossier dargestellt werden.

#### *Operationalisierung*

Die Messung des FEV<sub>1</sub> erfolgte zu jeder Studienvisite gemäß den Richtlinien der *European Respiratory Society* (ERS) bzw. der *American Thoracic Society* (ATS).

Für das vor der Bronchodilatation gemessene FEV<sub>1</sub>, wird die Spirometrie nach einer Auswaschphase entsprechend der Wirkungsdauer der Bronchodilatoren durchgeführt, d. h. Anwendung der letzten Dosis des jeweiligen Bronchodilatators vor der spirometrischen Untersuchung:

- Salbutamol/Albuterol oder Levosalbutamol/Levalbuterol mindestens 6 Stunden



- LABA mindestens 12 Stunden (ultra-lang wirkende LABA wie Vilanterol mindestens 24 Stunden)
- Ipratropium mindestens 8 Stunden
- LAMA mindestens 24 Stunden

Wenn die Spirometrie sowohl vor als auch nach dem Bronchodilatator beurteilt wird, sollte die spirometrische Untersuchung nach dem Bronchodilatator in Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus des Mittels erfolgen (z. B. 30 Minuten bei Albuterol oder einem anderen SABA).

Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse einer Teilpopulation ( $\text{Post-BD-FEV}_1 \geq 50\%$  vom Soll) aus den Studien BOREAS und NOTUS, sowohl auf Einzelstudien- als auch anhand einer IPD-Meta-Analyse, dargestellt. Die Analyse basiert auf den Daten der ITT-Population, wobei im Fall der Studie NOTUS nur die Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.

*Darstellung im Dossier:*

- Veränderung des Prä-BD- $\text{FEV}_1$  zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert
- Veränderung des Post-BD- $\text{FEV}_1$  zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert

## **EQ-5D VAS**

### *Patientenrelevanz und Validität*

Der EQ-5D ist ein weit verbreitetes, in vielen Sprachen, darunter auch in Deutsch [40], validiertes generisches Messinstrument zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands durch den Patienten [20, 25]. Der Fragebogen setzt sich zusammen aus dem 5 Dimensionen umfassenden EQ-5D Deskriptivsystem, aus dem ein aggregierter Index-Score errechnet werden kann, und einer VAS. Die Patientenwahrnehmung des Gesundheitszustands ist von unmittelbarer Patientenrelevanz. Während der G-BA den EQ-5D-Index nicht regelhaft zur Bewertung des Gesundheitszustands heranzieht, berücksichtigt er die VAS des EQ-5D für die Kategorie Morbidität in der Nutzenbewertung. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch am 24. Januar 2024 bestätigt der G-BA die Patientenrelevanz der EQ-5D VAS [14].

### *Operationalisierung*

Zur Erhebung des Gesundheitszustandes mithilfe der EQ-5D VAS bewerten Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100, wobei 0 den schlechtesten denkbaren Gesundheitszustand und 100 den besten denkbaren Gesundheitszustand darstellt. Da die EQ-5D VAS die Einschätzung des Patienten wiedergibt, ist dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen. Als Schwellenwert zur Abbildung einer relevanten Veränderung wird im Dossier ein Wert von 15 % der Skalenspannweite der VAS herangezogen, also eine Verbesserung um 15 Punkte (IQWiG 2023).

Die Veränderungen der EQ-5D VAS zu Woche 52 können ausschließlich für die Studie NOTUS berichtet werden. In der Studie BOREAS war nur eine Erhebung zu *Baseline* vorgesehen.

*Darstellung im Dossier:*

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert
- Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert

***BODE Index Score***

*Patientenrelevanz und Validität*

Der BODE Index ist ein zusammengesetztes Maß, zur multidimensionalen Schweregradbeurteilung, für welches das Ausmaß der Obstruktion, Atemnot (*modified Medical Research Council Questionnaire*, mMRC), körperliche Belastbarkeit und BMI, berücksichtigt werden. Die Sensitivität des BODE Index für klinische Veränderungen wurde gezeigt, zudem wird aufgrund seiner Validierung und Wirksamkeit bei der Risikovorhersage, die Anwendung für Patienten mit hohem Risiko für Exazerbationen, Komplikationen und Tod empfohlen [8, 53].

Die Erhebung des BODE Index bietet die Möglichkeit patientenindividuell Daten zur Krankheitsaktivität, Krankheitsprogression und damit verbundener funktioneller Beeinträchtigung des Patienten abzuleiten. So trägt der Index dazu bei, den Patienten frühestmöglich und mit größter Effizienz zu therapieren, mit dem Ziel eine möglichst lange Verzögerung der Krankheitsprogression zu erreichen. Dies geht mit einer reduzierten Morbidität des Patienten einher und kann die Lebensqualität der Patienten bewahren oder verbessern. Aus diesem Grund wird der BODE Index als patientenrelevant erachtet.

*Operationalisierung*

Der BODE Index ist ein multidimensionales Einstufungssystem zur Bewertung der respiratorischen und systemischen Ausprägungen der COPD. Er umfasst die beiden Domänen: I) Grad der pulmonalen Beeinträchtigung (in % des nach der Bronchodilatation vorhergesagten FEV<sub>1</sub>) und II) Wahrnehmung der Patienten von Symptomen (mMRC), sowie die unabhängigen Domänen *6 Minute Walking Distance* und BMI. Die Gesamtpunktzahl reicht von 0 bis 10, wobei ein höherer Wert ein höheres Sterberisiko bedeutet [8].

Die Veränderungen des BODE Index *Scores* zu Woche 52 können ausschließlich für die Studie NOTUS berichtet werden. In der Studie BOREAS war nur eine Erhebung zu *Baseline* vorgesehen.

*Darstellung im Dossier:*

- Veränderung des BODE Index *Scores* zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert

### ***Lungenfunktionsparameter***

Die Ergebnisse der in den Studien BOREAS und NOTUS erfassten Lungenfunktionsparameter FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub> %, FVC und FEF werden im Rahmen dieses Dossiers nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da sie nicht unmittelbar patientenrelevant sind.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***SGRQ***

##### *Patientenrelevanz und Validität*

Der SGRQ ist ein standardisierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen [27, 28]. Die valide Erfassung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gibt zuverlässig wieder, wie der Patient fühlt und inwiefern er am Alltags- und Sozialleben teilnehmen kann. Gemäß AM-NutzenV und VerFO des G-BA ist die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als patientenrelevant anzusehen [6, 16]. Der SGRQ wurde validiert und in zahlreiche Sprachen übersetzt, darunter auch in Deutsch [28, 31]. Der G-BA bestätigte die Eignung des Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei COPD-Patienten im Beratungsgespräch am 24. Januar 2024 [14].

##### *Operationalisierung*

Der SGRQ beinhaltet 50 Fragen, unterteilt in 2 Teile und 3 Domänen. Teil 1 adressiert die Häufigkeit respiratorischer Symptome innerhalb der letzten 4 Wochen, Teil 2 beschreibt die aktuelle Verfassung des Patienten. Die erste Domäne, Symptome, wird mit den Fragen 1-8 in Teil 1, die beiden übrigen Domänen, Aktivität und psychosoziale Auswirkung, in den Sektionen 1-7 von Teil 2 abgebildet. Dabei werden die Domäne Aktivität in den Sektionen 2 und 6 mit zusammen 16 Fragen und die Domäne psychosoziale Auswirkung in den Sektionen 1, 3-5 und 7-16 mit zusammen 26 Fragen erfasst [29, 31]. Die Auswertung erfolgt für jede Domäne in einem Bereich von jeweils 0-100. Zusätzlich wird ein Gesamt-Score ebenfalls von 0-100 berechnet. Ein niedrigerer Score bedeutet eine bessere Lebensqualität.

Eine Reduktion des Gesamt-Scores um mindestens 4 Punkte wurde als klinisch relevant eingestuft [30]. Weiterhin wird in der Literatur eine Reduktion um 7,43 Punkte als klinisch relevant eingestuft [1]. Deswegen wird im vorliegenden Dossier für die Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores auch der Schwellenwert von 8 Punkten dargestellt.

##### *Darstellung im Dossier:*

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 4$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 12$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert

- Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert
- Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert
- Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert
- Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert

## 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. Für die Patientensicherheit während der Studien stand ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee zur Bewertung der UE sowie ein *Adjudication Committee* zur Bewertung kardiovaskulärer UE zur Verfügung. Da eine subjektive Beurteilung der UE durch die Prüfarzte somit ausgeschlossen war und ihre Dokumentation darüber hinaus internationalen Standards wie *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) folgte, ist die Validität des Endpunkts gewährleistet.

### *Operationalisierung*

Es wurden alle in der Behandlungsphase aufgetretenen UE vom Zeitpunkt der ersten bis 98 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation erfasst. Die Kodierung der UE erfolgte anhand der MedDRA-Versionen 25.1 (Studie BOREAS) bzw. 26.0 (Studie NOTUS) hierarchisch von der entsprechenden SOC zum PT.

### *Darstellung im Dossier:*

- Gesamtrate der UE
- Gesamtrate der SUE
- Gesamtrate der UE nach Schweregrad
- Gesamtrate der UE, die zum Behandlungsabbruch führen
- Gesamtrate der UESI
- Gesamtrate der MACE

- UE nach SOC und PT für:
  - Gesamtrate der UE (Auftreten bei mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm)
  - UE nach Schweregrad (Auftreten bei mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm)
  - SUE (Auftreten bei mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm)
  - UE, die zum Studienabbruch führen (deskriptiv)
  - UE von speziellem Interesse (nicht-schwere UESI, schwere UESI, schwerwiegende UESI)

#### 4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

##### 4.2.5.2.3.1 Statistische Auswertung der Endpunkte

Die Wirksamkeitsendpunkte der Studie BOREAS und NOTUS werden jeweils auf Grundlage der ITT-Population analysiert. Endpunkte zu UE werden auf Grundlage der Sicherheitspopulation ausgewertet.

Die Gesamtpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS wurden modifiziert, um eine Übereinstimmung der Analysepopulation mit der vom G-BA benannten zVT zu gewährleisten.

Der G-BA hat für den Wirkstoff Dupilumab als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, eine Behandlung mit LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast, sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind, als zVT festgelegt [14]. Die Möglichkeit einer Behandlung mit Roflumilast ist gemäß Zulassung beschränkt auf Patienten mit schwerer COPD und einem FEV<sub>1</sub> nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50 % vom Soll, ausgeprägter chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen ( $\geq 2$  pro Jahr) [2]. Für Patienten mit einem post-bronchodilatatorischen FEV<sub>1</sub>  $\geq 50$  % vom Soll kommt dementsprechend keine Roflumilast-Behandlung infrage. In den zur Nutzenbewertung herangezogenen Studien BOREAS und NOTUS wurden COPD-Patienten mit einem post-bronchodilatatorischen FEV<sub>1</sub> zwischen  $>30$  % und  $\leq 70$  % vom Soll eingeschlossen. Der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab erfolgt gegenüber Placebo, wobei die etablierte medikamentöse Langzeittherapie mit LABA und LAMA und ggf. ICS, sofern angebracht, fortgeführt wurde. Eine *Add-on*-Therapie mit Roflumilast haben nur sehr wenige Patienten in den Studien erhalten (BOREAS: n = 11; NOTUS: n = 7). Es wird angenommen, dass der geringe Anteil an Patienten unter Behandlung mit Roflumilast den Versorgungsanteil widerspiegelt und darauf zurückzuführen ist, dass die Therapie wie bereits beschrieben mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht, die bereits in den Zulassungsstudien von Roflumilast mit einem vermehrten Behandlungsabbruch assoziiert waren [7].

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dupilumab erfolgt deshalb für eine Teilpopulation, die Patienten mit einem post-bronchodilatatorischen  $-FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll aus den Studien BOREAS und NOTUS, sowohl auf Einzelstudienebene als auch anhand einer IPD-Meta-Analyse.

Zusätzlich zur Darstellung der Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll) in Abschnitt 4.3.1.3 sind die Daten der Gesamtpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS, sowohl auf Einzelstudienebene als auch einer IPD-Meta-Analyse, in Anhang 4-H hinterlegt.

### **Analyse annualisierter Raten**

Für die annualisierten Raten werden jeweils der absolute und prozentuale Anteil von Patienten mit mittelschweren oder schweren Exazerbationen (n [%]) dargestellt.

Die adjustierte annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen entstammt einem negativen binomialen Regressionsmodell. Das Modell umfasst die Gesamtzahl der Ereignisse während des geplanten 52-wöchigen Behandlungszeitraums als abhängige Variable und die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu *Baseline*, Raucherstatus zum *Screening*, Schweregrad der Erkrankung zu *Baseline* (in % des nach der Bronchodilatation vorhergesagten  $FEV_1$ ) und Anzahl der mittelschweren oder schweren Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Studieneintritt als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt. Als *Offset-Variable* wird die log-transformierte Beobachtungsdauer verwendet. Abgeleitet werden die geschätzte annualisierte Ereignisrate für jede Behandlungsgruppe und das Ratenverhältnis mit den dazugehörigen zweiseitigen 95 %-KI. Die Ratendifferenz mit zugehörigem zweiseitigen 95 %-KI wird anhand der Delta-Methode ermittelt.

Wenn ein Patient trotz vorzeitigem Behandlungsabbruch bis zum Ende des 52-wöchigen Behandlungszeitraums in der Studie verbleibt, werden alle mittelschweren oder schweren Exazerbationen, die bis zur Visite 16 (Woche 52) auftreten, in die primäre Analyse einbezogen, unabhängig davon, ob der Patient in Behandlung ist oder nicht. Die Beobachtungsdauer wird in diesem Fall definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis Visite 16 (Woche 52). Scheidet ein Patient vor dem Ende des 52-wöchigen Behandlungszeitraums aus der Studie aus, werden alle beobachteten mittelschweren oder schweren Exazerbationen bis zum letzten Kontaktdaten oder dem Enddatum des geplanten 52-wöchigen Behandlungszeitraums (je nachdem, was früher eintritt) in die Analyse einbezogen, und die Beobachtungsdauer ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum letzten Kontaktdaten oder dem Enddatum des geplanten 52-wöchigen Behandlungszeitraums, je nachdem, was früher eintritt. Es erfolgt keine Imputation für unbeobachtete Ereignisse, die möglicherweise nach Abbruch der Studie und bis zu Woche 52 auftreten.

### Analyse binärer Endpunkte

Für binäre Endpunkte werden jeweils die Gesamtzahl der Studienteilnehmer (N), sowie der absolute und prozentuale Anteil von Patienten mit Ereignis (*Responder*) (n [%]) dargestellt.

Der Behandlungseffekt wird mittels der Effektschätzer OR, RR und RD angegeben. Alle Effektschätzer werden inklusive 95 %-KI und zweiseitigem p-Wert dargestellt. Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und des p-Wertes erfolgt für die Endpunkte der Wirksamkeit mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu *Baseline*, der Raucherstatus zum *Screening* sowie die korrespondierenden *Baseline*-Werte als Kovariaten eingehen. Für die Endpunkte der Sicherheit erfolgt die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und des p-Wertes mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariaten eingeht. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt. Sollten die Ereignisraten  $\leq 1$  % sein, wird ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei der zugehörige p-Wert und die Konfidenzintervalle mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet werden.

Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlt, werden als *Non-Responder* betrachtet.

Bei den für dieses Dossier zugrundeliegenden Daten zur Studie NOTUS handelt es sich um einen Datenschnitt für eine Interimsanalyse. Aus diesem Grund werden für die binären und kontinuierlichen Analysen der Wirksamkeitseindpunkte zu Woche 52 diejenigen Patienten berücksichtigt, die die Möglichkeit hatten Woche 52 zu erreichen, d. h. die Behandlungsphase von Woche 52 bzw. die Studie abzuschließen oder abgeschlossen hätten, wenn sie die Studie nicht abgebrochen hätten.

### Analyse kontinuierlicher Endpunkte

Für kontinuierliche Endpunkte werden zu *Baseline*, zu den jeweiligen Analysezeitpunkten sowie der Veränderung zu *Baseline*, deskriptive Analysen dargestellt. Es werden jeweils die Anzahl der Studienteilnehmer (N) sowie der Mittelwert inklusive SD angegeben. Für jeden Analysezeitpunkt wird zusätzlich zu der Veränderung zu *Baseline* der adjustierte *Least Square Mean* (LS Mean) inklusive Standardfehler (*Standard Error*, SE) dargestellt. Als Effektschätzer für den Behandlungseffekt von Dupilumab gegenüber der Kontrolle wird die adjustierte Mittelwertdifferenz (LS MWD) inklusive 95 %-KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz Hedges' g, ebenfalls inklusive 95 %-KI, angegeben. Die Berechnung basiert auf einem *Mixed Model for Repeated Measures* (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu *Baseline*, Raucherstatus zum *Screening*, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender *Baseline*-Wert und Interaktion zwischen *Baseline*-Wert und Visite als feste Effekte. Für die Endpunkte zur Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> vor bzw. nach Anwendung eines Bronchodilatators) gehen zudem Alter, Geschlecht und Größe als Kovariaten in das Modell ein. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

---

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

<sup>6</sup> 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.

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



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 im Anwendungsgebiet für die Meta-Analyse**

Die für die Nutzenbewertung von Dupilumab in der vorliegenden Indikation relevanten Studien BOREAS und NOTUS sind aufgrund des identischen Studiendesigns geeignet, um die Ergebnisse in einer Meta-Analyse zusammenzufassen. Die Ein- und Ausschlusskriterien, Intervention in den relevanten Studienarmen (Dupilumab 300 mg Q2W + medikamentöse Langzeittherapie), Vergleichsintervention (Placebo + medikamentöse Langzeittherapie), erlaubte Begleit- und Notfalltherapie sowie die Operationalisierung der Endpunkte waren für beide Studien nahezu identisch definiert. Das Studiendesign und die Studienpopulation der Studien BOREAS und NOTUS werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben.

### **Methodik der Meta-Analyse**

Für beide Studien liegen patientenindividuelle Daten vor, weshalb eine IPD-Meta-Analyse berechnet wird. Dazu werden die Daten beider Studien zu einem Datensatz zusammengefasst und gemeinsam analysiert. Für die IPD-Meta-Analyse wird der Analysezeitpunkt zu 52 Wochen herangezogen sowie die MMRM-Analysen im Studienverlauf (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Es handelt sich bei den beiden Studien um analog geplante Studien mit erwartbar geringer Heterogenität. Für die Meta-Analyse werden die Daten auf Patientenebene mit statistischen Modellen mit festen Effekten analysiert. Es werden die Ergebnisse für eine gepoolte Population für alle zum Analysezeitpunkt von 52 Wochen verfügbaren Daten aus den beiden Studien BOREAS und NOTUS dargestellt. Da es sich, wie bereits beschrieben, bei den für dieses Dossier zugrundeliegenden Daten zur Studie NOTUS um einen Datenschnitt für eine Interimsanalyse handelt, werden für die binären und kontinuierlichen Analysen der Wirksamkeitsendpunkte zu Woche 52 diejenigen Patienten berücksichtigt, die die Möglichkeit hatten Woche 52 zu erreichen, d. h. die Behandlungsphase von Woche 52 bzw. die Studie abzuschließen oder abgeschlossen hätten, wenn sie die Studie nicht abgebrochen hätten. Für die im Dossier dargestellten Analysen wurden die Studienpopulationen auf eine Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll) eingeschränkt.

Zusätzlich zur Darstellung der Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll) in Abschnitt 4.3.1.3 sind die Daten der Gesamtpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS, sowohl auf Einzelstudienebene als auch einer IPD-Meta-Analyse, in Anhang 4-H hinterlegt.

### Bewertung der Heterogenität

Da es sich bei BOREAS und NOTUS um analog geplante Studien handelt, ist eine geringe Heterogenität zu erwarten. Im Rahmen der Meta-Analyse auf Basis patientenindividueller Daten wird der p-Wert des Interaktionstests zwischen Behandlung und Studie als Heterogenitätsmaß angegeben und die Ergebnisse mittels *Forest-Plot* dargestellt. Eine Schätzung der Varianz zwischen den Studien in Form der Berechnung des I<sup>2</sup>-Wertes und der Q-Teststatistik wie bei einer klassischen Metaanalyse mit aggregierten Daten wird nicht durchgeführt. Stattdessen wird ein p-Wert des Interaktionstests angegeben.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

In den Studien BOREAS und NOTUS sind Sensitivitätsanalysen im Studienprotokoll präspezifiziert. Die Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Da sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der Gesamtpopulationen der beiden Studien BOREAS und NOTUS mit denen der Hauptanalysen deckten, wird von der Robustheit der Ergebnisse ausgegangen und auf die Durchführung von weiteren Sensitivitätsanalysen für die Teilpopulation abgesehen.

Für die Studien BOREAS und NOTUS wird sowohl auf Einzelstudien- als auch für die IPD-Meta-Analyse für die Auswertung der UE auf Ebene der Gesamtraten eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die erkrankungsbezogenen Ereignisse „COPD“ und „chronische Bronchitis“ nicht für die Berechnung der Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE) berücksichtigt werden.

Die Analysen der Studie BOREAS im vorliegenden Dossier beruhen auf dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023. Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Patienten die 52-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen, doch bezogen auf die relevante Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 %) befanden sich noch 13 (5,4 %) Patienten im Dupilumab-Arm und 17 (7,4 %) Patienten der Kontrollgruppe in der Nachbeobachtungsphase.

Deswegen wird für die Studie BOREAS und die IPD-Meta-Analyse für die Auswertung der UE auf Ebene der Gesamtraten und des Endpunkts Mortalität eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der ebenfalls die Ereignisse berücksichtigt werden, die nach dem im Zulassungsprozess präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 aufgetreten sind.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt anhand der im Abschnitt 4.3.1 dargestellten Analysen.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Um zu überprüfen, ob der Behandlungseffekt (Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm) über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt, werden Subgruppenanalysen sowohl für die Studien BOREAS und NOTUS als auch die IPD-Meta-Analyse durchgeführt. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Im Falle signifikanter Interaktionen (Signifikanzniveau  $< 0,05$ ) werden Ergebnisse getrennt für die entsprechenden Subgruppen dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.2). Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, werden keine nach Subgruppen getrennten Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 4-4 gibt einen Überblick über die im Dossier dargestellten Subgruppenmerkmale und die entsprechenden Subgruppenkategorien.

Tabelle 4-4: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal	Trennpunkte	
	BOREAS	NOTUS
Demografische Parameter		
Alter	< 65 vs. $\geq$ 65 Jahre	< 65 vs. $\geq$ 65 Jahre
Geschlecht	männlich vs. weiblich	männlich vs. weiblich
Abstammung	weiß vs. nicht-weiß	weiß vs. nicht-weiß
Ethnische Herkunft	hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch	hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch
Region	Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder	Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder
Gewicht zu <i>Baseline</i>	< 70 vs. $\geq$ 70 bis < 90 vs. $\geq$ 90 kg	< 70 vs. $\geq$ 70 bis < 90 vs. $\geq$ 90 kg
BMI zu <i>Baseline</i>	< 25 vs. $\geq$ 25 bis < 30 vs. $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	< 25 vs. $\geq$ 25 bis < 30 vs. $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>
Krankheitsmerkmale und Vortherapien		
ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>	Hochdosis-ICS vs. Nicht-Hochdosis-ICS vs. kein ICS < 500 vs. $\geq$ 500 $\mu$ g (Median)	Hochdosis-ICS vs. Nicht-Hochdosis-ICS vs. kein ICS < 500 vs. $\geq$ 500 $\mu$ g (Median)
Raucherstatus zum <i>Screening</i>	aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher	aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher
Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1	$\leq$ 2 vs. 3 vs. $\geq$ 4	$\leq$ 2 vs. 3 vs. $\geq$ 4
Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1	0 vs. 1 vs. $\geq$ 2	0 vs. 1 vs. $\geq$ 2

Subgruppenmerkmal	Trennpunkte	
	BOREAS	NOTUS
Ausgangswert des FeNO	< 20 vs. $\geq$ 20 ppb	< 20 vs. $\geq$ 20 ppb
Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i>	< 0,5 vs. $\geq$ 0,5 Giga/l	< 0,5 vs. $\geq$ 0,5 Giga/l
BODE Index <i>Score</i>	$\leq$ 4 vs. > 4	$\leq$ 4 vs. > 4
Emphysem	ja vs. nein	ja vs. nein
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i> ; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EU: Europäische Union; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalatives Corticosteroid		

#### 4.2.5.5.1 Methodik der Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen werden anhand der gleichen statistischen Modelle durchgeführt wie die Hauptanalyse des entsprechenden Effektschätzers. Hierbei geht das Subgruppenmerkmal nicht als Stratum in die Analyse ein. In Übereinstimmung mit den Allgemeinen Methoden des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst und bei binären Endpunkten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [23].

Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren auszuschließen, wird eine Prüfung des p-Werts des Interaktionstests vorgenommen. Liegt der p-Wert des Interaktionstests unter dem Signifikanzniveau von 0,05, gilt dies als Hinweis auf eine Interaktion. 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. Daher kann nicht allein auf Basis eines signifikanten p-Werts des Interaktionstests auf eine klinisch relevante Effektmodifikation geschlossen werden. In einem 2. Bewertungsschritt werden daher die Ergebnisse der Subgruppenanalyse hinsichtlich ihrer Plausibilität geprüft. Hierzu wird zum einen untersucht, ob die Effekte über mehrere Endpunkte hinweg in konsistenter Weise auftreten und ob sie medizinisch plausibel sind. Die entsprechende Diskussion der Subgruppenergebnisse mit positivem p-Wert des Interaktionstests befindet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.

Im Falle signifikanter Interaktionen (p-Werts des Interaktionstests < 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.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

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

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

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

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

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>13</sup> 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.

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

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

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*



- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
BOREAS, EFC15804	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 09.05.2019 Studienende: 02.05.2023 Datenschnitt (Finale Analyse): 08.02.2023 Datenschnitt (Addendum): 02.05.2023	Dupilumab 300 mg s. c., Q2W Placebo s. c., Q2W <u>med. LZT zu Dupilumab und Placebo:</u> LABA + LAMA ± ICS
NOTUS, EFC15805	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 06.07.2020 Studienende: 27.05.2024 Datenschnitt (Interimsanalyse): 29.09.2023	Dupilumab 300 mg s. c., Q2W Placebo s. c., Q2W <u>med. LZT zu Dupilumab und Placebo:</u> LABA + LAMA ± ICS
ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; Q2W: Zweiwöchentliche Gabe; s. c.: Subkutan					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Information ist der 01.07.2024.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

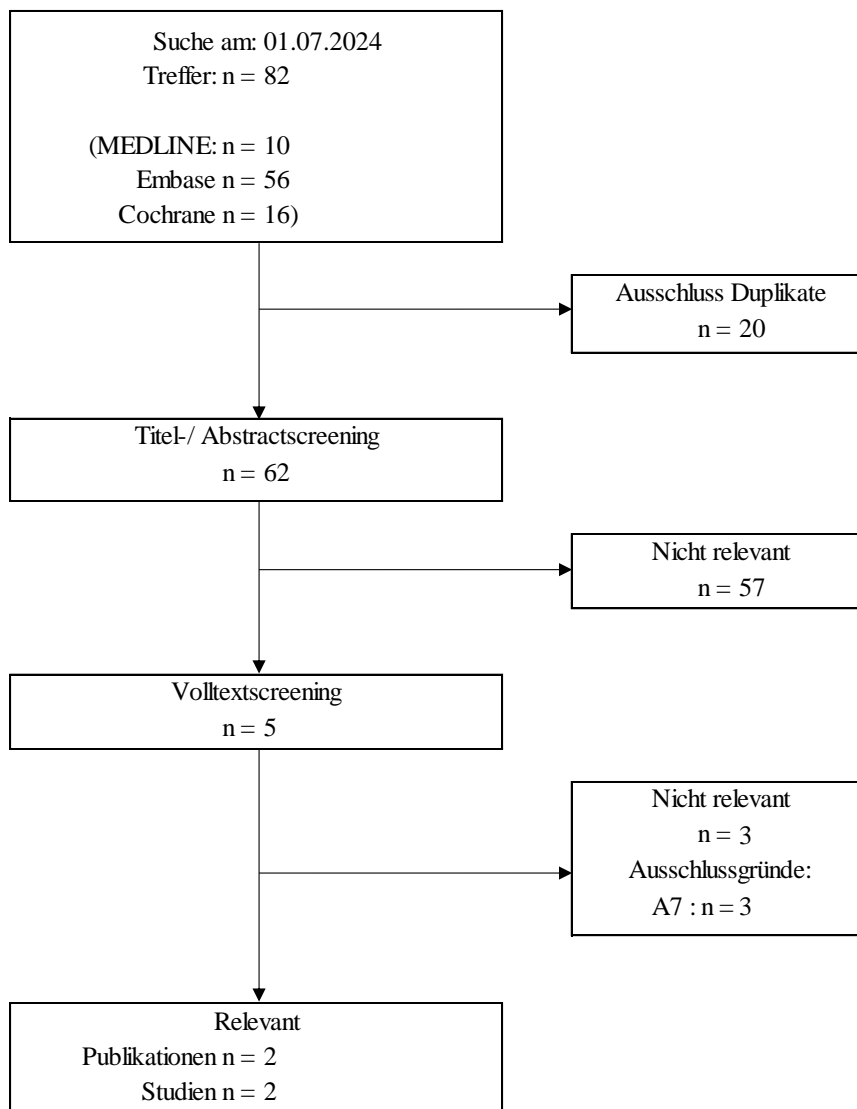


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche wurde am 01.07.2024 in den Datenbanken Embase, MEDLINE und Cochrane durchgeführt. Nach Ausschluss von Duplikaten verblieben 62 Treffer für das Titel-/Abstract *Screening*. Hierbei wurden 57 Treffer als nicht relevant eingestuft, während 5 Publikationen im Volltext geprüft wurden. Im Ergebnis wurden 2 Publikationen identifiziert, die sich auf die im Dossier dargestellten Studien BOREAS und NOTUS beziehen [3, 4].

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
BOREAS	Clinicaltrials.gov: NCT03930732 [44] EU-CTR: 2018-001953-28 [43] WHO-ICTRP: U1111-1211-8804, EUCTR2018-001953-28-SE, NCT03930732 [45, 46]	ja	ja	abgeschlossen
NOTUS	Clinicaltrials.gov: NCT04456673 [49] EU-CTR: 2018-001954-91 [47] WHO-ICTRP: U1111-1211-8837, PER-026-20 [48]	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: <i>European Union Clinical Trials Register</i>; ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>; WHO: <i>World Health Organization</i></p>				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Information ist der 01.07.2024.

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

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Information ist der 01.07.2024.

**4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
BOREAS	ja	ja	nein	ja [50, 51]	ja [43–46]	ja [3]
NOTUS	ja	ja	nein	ja [52]	ja [47–49]	ja [4]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>						

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BOREAS	Randomisiert, multizentrisch, doppelblind, placebo-kontrolliert, parallel, Phase-III	Erwachsene Patienten (≥ 40 bis ≤ 80 Jahre zu Studienbeginn) mit mittelschwerer bis schwerer COPD mit Typ-2-Inflammation, Zeichen und Symptome einer chronischen Bronchitis während 3 Monaten im Jahr vor <i>Screening</i> sowie hohes Exazerbationsrisiko in der Vorgeschichte; mindestens eine Exazerbation während Behandlung mit ICS (sofern angebracht) in Kombination mit LAMA und LABA	Dupilumab 300 mg Q2W + med. LZT (N = 468) Placebo Q2W + med. LZT (N = 471) <u>Patienten mit Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 %:</u> Dupilumab 300 mg Q2W + med. LZT (N = 241) Placebo Q2W + med. LZT (N = 231)	<u>Screening-Phase:</u> bis zu 4 (± 1) Wochen <u>Behandlungsphase:</u> 52 Wochen (± 3 Tage) <u>Nachbeobachtungsphase:</u> 12 Wochen (± 5 Tage) <u>Datenschnitt (Finale Analyse):</u> 08.02.2023 <u>Datenschnitt (Addendum):</u> 02.05.2023	275 Zentren in 24 Ländern: Argentinien, Bulgarien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Südkorea, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn und Vereinigte Staaten von Amerika ( <i>United States of America, USA</i> )  Studienbeginn: 09.05.2019  Studienende: 02.05.2023	<u>Primärer Endpunkt:</u> Annualisierte Rate mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen <u>Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte:</u> Annualisierte Rate schwerer COPD-Exazerbationen, Prä-BD-FEV <sub>1</sub> ; Post-BD-FEV <sub>1</sub> ; SGRQ, EXACT, E-RS: COPD  Sicherheit



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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NOTUS	Randomisiert, multizentrisch, doppelblind, placebo-kontrolliert, parallel, Phase-III	Erwachsene Patienten (≥ 40 bis ≤ 85 Jahre zu Studienbeginn) mit mittelschwerer bis schwerer COPD mit Typ-2-Inflammation, Zeichen und Symptome einer chronischen Bronchitis während 3 Monaten im Jahr vor <i>Screening</i> sowie hohes Exazerbationsrisiko in der Vorgeschichte; mindestens eine Exazerbation während Behandlung mit ICS (sofern angebracht) in Kombination mit LAMA und LABA	<p>Dupilumab 300 mg Q2W + med. LZT (N = 470)</p> <p>Placebo Q2W + med. LZT (N = 465)</p> <p><u>Patienten mit Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50\%</math>:</u></p> <p>Dupilumab 300 mg Q2W + med. LZT (N = 217)</p> <p>Placebo Q2W + med. LZT (N = 236)</p> <p><u>Patienten mit Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50\%</math> und der Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen:</u></p> <p>Dupilumab 300 mg Q2W + med. LZT (N = 166)</p> <p>Placebo Q2W + med. LZT (N = 189)</p>	<p><u>Screening-Phase:</u> bis zu 4 (± 1) Wochen</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> 52 Wochen (± 3 Tage)</p> <p><u>Nachbeobachtungsphase:</u> 12 Wochen (± 5 Tage)</p> <p><u>Datenschnitt (Interimsanalyse):</u> 29.09.2023</p>	<p>329 Zentren in 29 Ländern:</p> <p>Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Mexiko, Niederlande, Peru, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Spanien, Südafrika, Tschechien, Ukraine, Vereinigtes Königreich (<i>United Kingdom</i>, UK), Ungarn, USA</p> <p>Studienbeginn: 06.07.2020</p> <p>Studienende: 27.05.2024</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Annualisierte Rate mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen</p> <p><u>Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte:</u> Annualisierte Rate schwerer COPD-Exazerbationen, Prä-BD-<math>FEV_1</math>; Post-BD-<math>FEV_1</math>; SGRQ, EXACT, E-RS: COPD, BODE Index Score, EQ-5D VAS</p> <p>Sicherheit</p>
<p>BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i> visuelle Analogskala; E-RS: COPD: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; Q2W: Zweiwöchentliche Gabe; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; UK: Vereinigtes Königreich; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT	Placebo + med. LZT	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
BOREAS	Dupilumab 300 mg s. c. Q2W	Placebo s. c. Q2W	<p><u>Vorbehandlung:</u> Dreifachtherapie, bestehend aus LABA, LAMA und ICS, oder Zweifachtherapie bei Kontraindikation gegen ICS, bestehend aus LABA und LAMA</p> <p><u>Medikamentöse Langzeittherapie:</u> Dreifachtherapie, bestehend aus LABA, LAMA und ICS, oder Zweifachtherapie bei Kontraindikation gegen ICS, bestehend aus LABA und LAMA</p> <p><u>Reliever-Medikation:</u> Während der Studie war eine <i>Reliever</i>-Medikation, bestehend aus Albuterol/Salbutamol oder Levalbuterol/Levosalbutamol oder Ipratropium oder Ipratropium/SABA-Kombinationen oder Terbutalin erlaubt.</p>
NOTUS	Dupilumab 300 mg s. c. Q2W	Placebo s. c. Q2W	Siehe BOREAS
ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; Q2W: Zweiwöchentliche Gabe; SABA: Kurzwirksamer Beta-2-Agonist; s. c.: Subkutan			

Tabelle 4-12: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation der Studie BOREAS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll	
	Dupilumab + med. LZT (N = 241)	Placebo + med. LZT (N = 231)
Alter (Jahre)		
MW (SD)	65,0 (8,0)	64,8 (8,6)
Median (Min : Max)	66,0 (43,0 : 80,0)	66,0 (41,0 : 80,0)
Q1 : Q3	59,0 : 70,0	59,0 : 71,0
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
< 65	101 (41,9)	102 (44,2)
$\geq 65$	140 (58,1)	129 (55,8)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	151 (62,7)	153 (66,2)
Weiblich	90 (37,3)	78 (33,8)
Region, n (%)		
Asien	33 (13,7)	33 (14,3)
Lateinamerika	63 (26,1)	52 (22,5)
Osteuropa	83 (34,3)	80 (34,6)
Westliche Länder	62 (25,7)	66 (28,6)
Abstammung, n (%)		
Weiß	203 (84,2)	197 (85,3)
Nicht-weiß	38 (15,8)	34 (14,7)
Ethnische Herkunft, n (%)		
Nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch	168 (69,7)	171 (74,0)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	73 (30,3)	60 (26,0)
Körpergewicht (kg)		
MW (SD)	78,5 (17,4)	78,2 (16,4)
Median (Min : Max)	76,0 (38,6 : 130,0)	77,0 (45,3 : 138,2)
Q1 : Q3	66,5 : 88,0	66,0 : 88,0
Gewicht zu <i>Baseline</i> (kg), n (%)		
< 70	80 (33,2)	70 (30,3)
$\geq 70$ - < 90	106 (44,0)	107 (46,3)
$\geq 90$	55 (22,8)	54 (23,4)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
MW (SD)	28,3 (5,5)	28,0 (5,6)
Median (Min : Max)	27,6 (16,7 : 47,3)	27,1 (17,4 : 46,1)
Q1 : Q3	24,5 : 31,3	24,2 : 31,5

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

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll	
	Dupilumab + med. LZT (N = 241)	Placebo + med. LZT (N = 231)
BMI-Gruppe (kg/m <sup>2</sup> ), n (%)		
< 25	70 (29,0)	74 (32,0)
≥ 25 - < 30	89 (36,9)	87 (37,7)
≥ 30 - < 35	54 (22,4)	40 (17,3)
≥ 35	28 (11,6)	30 (13,0)
Raucherstatus zum <i>Screening</i> , n (%)		
Ehemaliger Raucher	173 (71,8)	160 (69,3)
Aktiver Raucher	68 (28,2)	71 (30,7)
Rauchdosis in Packungsjahren		
n	204	184
MW (SD)	38,3 (22,7)	39,6 (21,3)
Median (Min : Max)	34,5 (10,0 : 172,0)	39,0 (10,0 : 120,0)
Q1 : Q3	21,0 : 48,0	20,0 : 50,0
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; Max: Maximum; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Q: Quartil; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4-13: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation der Studie BOREAS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll	
	Dupilumab + med. LZT (N = 241)	Placebo + med. LZT (N = 231)
FEV <sub>1</sub> Prä-BD zu <i>Baseline</i> (l)		
n	240	231
MW (SD)	1,5 (0,4)	1,6 (0,5)
Median (Min : Max)	1,5 (0,5 : 3,4)	1,5 (0,7 : 3,4)
Q1 : Q3	1,3 : 1,8	1,3 : 1,9
FEV <sub>1</sub> Post-BD zu <i>Baseline</i> (l)		
MW (SD)	1,7 (0,4)	1,7 (0,5)
Median (Min : Max)	1,6 (0,9 : 3,1)	1,7 (0,8 : 3,4)
Q1 : Q3	1,4 : 1,9	1,4 : 2,0
Prognostizierte prozentuale FEV <sub>1</sub> Prä-BD zu <i>Baseline</i>		
n	240	231
MW (SD)	56,5 (11,2)	57,3 (10,0)
Median (Min : Max)	55,2 (22,6 : 115,2)	56,3 (26,3 : 95,1)
Q1 : Q3	49,1 : 62,0	50,3 : 63,0

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

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll	
	Dupilumab + med. LZT (N = 241)	Placebo + med. LZT (N = 231)
Prognostizierte prozentuale FEV <sub>1</sub> Post-BD zu <i>Baseline</i>		
MW (SD)	60,8 (9,3)	61,4 (8,7)
Median (Min : Max)	58,8 (50,1 : 105,1)	60,4 (50,2 : 98,7)
Q1 : Q3	53,9 : 64,5	55,3 : 65,7
FVC Prä-BD zu <i>Baseline</i> (l)		
n	240	231
MW (SD)	2,9 (0,8)	3,1 (0,9)
Median (Min : Max)	2,9 (1,3 : 4,9)	3,1 (1,1 : 6,6)
Q1 : Q3	2,4 : 3,4	2,4 : 3,7
FEV <sub>1</sub> /FVC Prä-BD zu <i>Baseline</i>		
n	240	231
MW (SD)	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)
Median (Min : Max)	0,5 (0,3 : 0,8)	0,5 (0,3 : 0,8)
Q1 : Q3	0,5 : 0,6	0,5 : 0,6
FEV <sub>1</sub> /FVC Post-BD zu <i>Baseline</i>		
MW (SD)	0,6 (0,1)	0,5 (0,1)
Median (Min : Max)	0,6 (0,3 : 0,8)	0,5 (0,3 : 1,0)
Q1 : Q3	0,5 : 0,6	0,5 : 0,6
FEF 25-75 % Prä-BD zu <i>Baseline</i> (l/s)		
n	240	231
MW (SD)	0,7 (0,4)	0,7 (0,4)
Median (Min : Max)	0,6 (0,1 : 3,9)	0,6 (0,2 : 3,2)
Q1 : Q3	0,4 : 0,8	0,4 : 0,8
FEV <sub>1</sub> -Reversibilität zu <i>Baseline</i> (%)		
n	240	231
MW (SD)	9,4 (13,8)	8,9 (12,6)
Median (Min : Max)	7,6 (-23,2 : 159,3)	7,1 (-17,2 : 110,8)
Q1 : Q3	2,3 : 14,0	2,0 : 12,9
FEV <sub>1</sub> -Reversibilität > 12 % und > 0,2 l zu <i>Baseline</i>		
n	240	231
Ja	54 (22,5)	47 (20,3)
Nein	186 (77,5)	184 (79,7)
SGRQ-Gesamt-Score zu <i>Baseline</i>		
n	236	227
MW (SD)	46,6 (17,6)	45,9 (17,9)
Median (Min : Max)	45,5 (2,4 : 97,0)	44,8 (7,6 : 97,1)
Q1 : Q3	33,8 : 59,2	33,6 : 58,2

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

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll	
	Dupilumab + med. LZT (N = 241)	Placebo + med. LZT (N = 231)
Zeit seit COPD-Erstdiagnose (Jahre)		
MW (SD)	8,6 (6,3)	8,8 (6,3)
Median (Min : Max)	7,0 (1,0 : 36,0)	7,8 (1,2 : 39,7)
Q1 : Q3	4,0 : 11,0	4,4 : 11,1
Alter zu COPD-Beginn (Jahre)		
MW (SD)	57,0 (9,2)	56,6 (9,2)
Median (Min : Max)	57,0 (29,0 : 77,0)	57,0 (27,0 : 76,0)
Q1 : Q3	51,0 : 64,0	51,0 : 63,0
Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1		
MW (SD)	2,1 (0,9)	2,3 (0,8)
Median (Min : Max)	2,0 (1,0 : 9,0)	2,0 (1,0 : 6,0)
Q1 : Q3	2,0 : 2,0	2,0 : 2,0
1	31 (12,9)	20 (8,7)
2	174 (72,2)	155 (67,1)
3	19 (7,9)	42 (18,2)
≥ 4	17 (7,1)	14 (6,1)
Anzahl mittelschwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1		
MW (SD)	1,8 (1,1)	2,0 (1,0)
Median (Min : Max)	2,0 (0,0 : 8,0)	2,0 (0,0 : 6,0)
Q1 : Q3	2,0 : 2,0	2,0 : 2,0
1	15 (6,2)	12 (5,2)
2	158 (65,6)	146 (63,2)
3	15 (6,2)	37 (16,0)
≥ 4	15 (6,2)	12 (5,2)
Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1		
MW (SD)	0,3 (0,6)	0,2 (0,5)
Median (Min : Max)	0,0 (0,0 : 4,0)	0,0 (0,0 : 3,0)
Q1 : Q3	0,0 : 0,0	0,0 : 0,0
≥ 1	60 (24,9)	44 (19,0)
1	52 (21,6)	37 (16,0)
2	6 (2,5)	6 (2,6)
3	1 (0,4)	1 (0,4)
≥ 4	1 (0,4)	0 (0,0)

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

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll	
	Dupilumab + med. LZT (N = 241)	Placebo + med. LZT (N = 231)
EQ-5D VAS zu <i>Baseline</i>		
n	235	227
MW (SD)	66,9 (16,0)	68,1 (15,5)
Median (Min : Max)	70,0 (17,0 : 100,0)	70,0 (25,0 : 100,0)
Q1 : Q3	56,0 : 80,0	58,0 : 80,0
BODE Index <i>Score</i> zu <i>Baseline</i>		
n	239	231
MW (SD)	3,2 (1,4)	3,0 (1,3)
Median (Min : Max)	3,0 (1,0 : 9,0)	3,0 (1,0 : 7,0)
Q1 : Q3	2,0 : 4,0	2,0 : 4,0
BODE Index <i>Score</i> zu <i>Baseline</i> , n (%)		
n	239	231
0-2	81 (33,9)	89 (38,5)
3-4	118 (49,4)	111 (48,1)
5-6	36 (15,1)	29 (12,6)
7-10	4 (1,7)	2 (0,9)
E-RS: COPD-Gesamt- <i>Score</i> zu <i>Baseline</i>		
n	238	230
MW (SD)	12,0 (7,6)	11,8 (6,7)
Median (Min : Max)	11,3 (0,0 : 35,0)	11,9 (0,0 : 32,0)
Q1 : Q3	6,3 : 16,9	6,8 : 16,7
GOLD-Schweregrad zum <i>Screening</i> , n (%)		
Grad 1	0 (0,0)	0 (0,0)
Grad 2	212 (88,0)	195 (84,4)
Grad 3	29 (12,0)	36 (15,6)
Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)
GOLD-Schweregrad zu <i>Baseline</i> , n (%)		
Grad 1	12 (5,0)	12 (5,2)
Grad 2	229 (95,0)	219 (94,8)
Grad 3	0 (0,0)	0 (0,0)
Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)

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

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll	
	Dupilumab + med. LZT (N = 241)	Placebo + med. LZT (N = 231)
COPD-Vorgeschichte, n (%)	228 (94,6)	222 (96,1)
Anzeichen und Symptome einer chronischen Bronchitis	225 (93,4)	219 (94,8)
Aktiv	223 (92,5)	212 (91,8)
Emphysem	72 (29,9)	66 (28,6)
Aktiv	71 (29,5)	65 (28,1)
Bronchiektase	3 (1,2)	0 (0,0)
Aktiv	2 (0,8)	0 (0,0)

BODE: *Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity*;  
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D VAS: *European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala*; E-RS: COPD: *Evaluating Respiratory Symptoms in COPD*; FEF: Forcierter expiratorischer Fluss; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FVC: Forcierte Vitalkapazität;  
GOLD: *Global Initiative for Chronic obstructive Lung Disease*; Max: Maximum; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; Q: Quartil;  
SD: Standardabweichung; SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*

Tabelle 4-14: Medikamentöse Langzeittherapie zur Randomisierung der Patientenpopulation der Studie BOREAS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll	
	Dupilumab + med. LZT (N = 241)	Placebo + med. LZT (N = 231)
ICS-Dosis, n (%)		
Hohe Dosis	67 (27,8)	52 (22,5)
Keine hohe Dosis	169 (70,1)	174 (75,3)
Keine ICS	5 (2,1)	5 (2,2)
Andere med. LZT als ICS, n (%)		
LABA	241 (100,0)	231 (100,0)
LAMA	241 (100,0)	230 (99,6)
Anti-Leukotriene	7 (2,9)	2 (0,9)
Methylxanthine	9 (3,7)	5 (2,2)
PDE-4-Hemmer	0 (0,0)	2 (0,9)
Andere <sup>a</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)



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

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll	
	Dupilumab + med. LZT (N = 241)	Placebo + med. LZT (N = 231)
Kombinationen, n (%)		
n	241	230
ICS + LABA + LAMA	236 (97,9)	225 (97,4)
LABA + LAMA	5 (2,1)	5 (2,2)
a: Einschließlich Ipratropium, Salbutamol und Salbutamolsulfat. FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; PDE: Phosphodiesterase; Post-BD: Nach der Bronchodilatation		

Tabelle 4-15: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation der Studie NOTUS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 217)	Placebo + med. LZT (N = 236)	Dupilumab + med. LZT (N = 166)	Placebo + med. LZT (N = 189)
Alter (Jahre)				
MW (SD)	64,3 (8,3)	64,1 (9,2)	64,3 (8,2)	63,5 (9,1)
Median (Min; Max)	65,0 (40,0 : 82,0)	64,0 (40,0 : 84,0)	65,0 (40,0 : 82,0)	64,0 (40,0 : 84,0)
Q1 : Q3	59,0 : 70,0	58,5 : 71,0	59,0 : 70,0	58,0 : 70,0
Altersgruppe (Jahre), n (%)				
< 65	105 (48,4)	122 (51,7)	80 (48,2)	103 (54,5)
≥ 65	112 (51,6)	114 (48,3)	86 (51,8)	86 (45,5)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	135 (62,2)	164 (69,5)	106 (63,9)	129 (68,3)
Weiblich	82 (37,8)	72 (30,5)	60 (36,1)	60 (31,7)
Region, n (%)				
Asien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lateinamerika	65 (30,0)	72 (30,5)	45 (27,1)	54 (28,6)
Osteuropa	104 (47,9)	110 (46,6)	93 (56,0)	95 (50,3)
Westliche Länder	48 (22,1)	54 (22,9)	28 (16,9)	40 (21,2)
Abstammung, n (%)				
n	217	235	166	189
Weiß	193 (88,9)	215 (91,1)	153 (92,2)	174 (92,1)
Nicht-weiß	24 (11,1)	20 (8,5)	13 (7,8)	15 (7,9)

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

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 217)	Placebo + med. LZT (N = 236)	Dupilumab + med. LZT (N = 166)	Placebo + med. LZT (N = 189)
Ethnische Herkunft, n (%)				
n	216	233	165	188
Nicht-hispanisch oder nicht-latein-amerikanisch	146 (67,3)	155 (65,7)	117 (70,5)	126 (66,7)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	70 (32,3)	78 (33,1)	48 (28,9)	62 (32,8)
Körpergewicht (kg)				
MW (SD)	79,7 (16,6)	82,2 (17,8)	79,3 (16,6)	83,1 (18,2)
Median (Min : Max)	78,6 (47,8 : 151,7)	80,5 (47,0 : 130,0)	78,5 (47,8 : 151,7)	82,0 (47,0 : 130,0)
Q1 : Q3	67,9 : 89,6	68,7 : 92,0	68,0 : 89,0	70,0 : 94,0
Gewicht zu <i>Baseline</i> (kg), n (%)				
< 70	64 (29,5)	62 (26,3)	49 (29,5)	47 (24,9)
≥ 70 - < 90	99 (45,6)	101 (42,8)	78 (47,0)	79 (41,8)
≥ 90	54 (24,9)	73 (30,9)	39 (23,5)	63 (33,3)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
MW (SD)	27,9 (5,2)	28,6 (5,4)	27,7 (5,2)	29,0 (5,4)
Median (Min : Max)	27,7 (17,2 : 46,3)	28,3 (19,1 : 45,9)	27,1 (17,2 : 46,3)	28,7 (19,3 : 45,9)
Q1 : Q3	24,0 : 31,5	24,7 : 31,5	23,9 : 31,3	25,1 : 32,2
BMI-Gruppe (kg/m <sup>2</sup> ), n (%)				
< 25	72 (33,2)	63 (26,7)	57 (34,3)	45 (23,8)
≥ 25 - < 30	74 (34,1)	90 (38,1)	58 (34,9)	71 (37,6)
≥ 30 - < 35	51 (23,5)	52 (22,0)	36 (21,7)	47 (24,9)
≥ 35	20 (9,2)	31 (13,1)	15 (9,0)	26 (13,8)
Raucherstatus zum <i>Screening</i> , n (%)				
Ehemaliger Raucher	148 (68,2)	163 (69,1)	102 (61,4)	120 (63,5)
Aktiver Raucher	69 (31,8)	73 (30,9)	64 (38,6)	69 (36,5)
Rauchdosis in Packungsjahren				
MW (SD)	36,1 (23,9)	41,3 (33,6)	36,1 (23,1)	41,6 (35,1)
Median (Min : Max)	30,0 (10,0 : 150,0)	34,0 (10,0 : 255,0)	30,0 (10,0 : 150,0)	33,0 (10,0 : 255,0)
Q1 : Q3	20,0 : 44,0	20,0 : 48,0	20,0 : 44,0	20,0 : 48,0
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; Max: Maximum; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Q: Quartil; SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-16: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation der Studie NOTUS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 217)	Placebo + med. LZT (N = 236)	Dupilumab + med. LZT (N = 166)	Placebo + med. LZT (N = 189)
FEV <sub>1</sub> Prä-BD zu <i>Baseline</i> (l) MW (SD) Median (Min : Max) Q1 : Q3	1,7 (0,5) 1,6 (0,7 : 3,1) 1,4 : 1,9	1,7 (0,4) 1,7 (0,9 : 3,2) 1,4 : 2,0	1,7 (0,5) 1,6 (0,7 : 3,1) 1,4 : 2,0	1,7 (0,4) 1,7 (0,9 : 2,9) 1,4 : 2,0
FEV <sub>1</sub> Post-BD zu <i>Baseline</i> (l) MW (SD) Median (Min : Max) Q1 : Q3	1,8 (0,4) 1,7 (0,9 : 3,0) 1,5 : 2,1	1,8 (0,4) 1,8 (0,9 : 3,4) 1,5 : 2,0	1,8 (0,5) 1,7 (0,9 : 3,0) 1,5 : 2,1	1,8 (0,4) 1,8 (0,9 : 3,4) 1,5 : 2,1
Prognostizierte prozentuale FEV <sub>1</sub> Prä-BD zu <i>Baseline</i> MW (SD) Median (Min : Max) Q1 : Q3	57,1 (9,5) 56,7 (31,9 : 105,3) 50,5 : 62,2	58,0 (8,8) 57,3 (39,0 : 86,0) 51,0 : 63,5	56,8 (9,6) 56,5 (31,9 : 105,3) 50,4 : 61,9	57,9 (8,8) 57,1 (39,0 : 82,7) 51,4 : 63,0
Prognostizierte prozentuale FEV <sub>1</sub> Post-BD zu <i>Baseline</i> MW (SD) Median (Min : Max) Q1 : Q3	60,7 (7,8) 59,7 (50,1 : 106,4) 54,8 : 65,1	60,9 (7,7) 60,1 (50,0 : 89,4) 54,9 : 65,0	60,2 (7,9) 58,9 (50,2 : 106,4) 54,5 : 64,33	61,1 (7,6) 60,4 (50,0 : 89,4) 55,0 : 65,2
FVC Prä-BD zu <i>Baseline</i> (l) MW (SD) Median (Min : Max) Q1 : Q3	3,1 (0,9) 3,1 (1,3 : 6,0) 2,4 : 3,6	3,2 (0,8) 3,0 (1,6 : 5,7) 2,6 : 3,7	3,1 (0,9) 3,1 (1,6 : 6,0) 2,4 : 3,6	3,1 (0,8) 3,0 (1,6 : 5,7) 2,6 : 3,7
FEV <sub>1</sub> /FVC Prä-BD zu <i>Baseline</i> MW (SD) Median (Min : Max) Q1 : Q3	0,6 (0,1) 0,6 (0,3 : 0,8) 0,5 : 0,6	0,6 (0,1) 0,6 (0,3 : 0,8) 0,5 : 0,6	0,6 (0,1) 0,6 (0,3 : 0,8) 0,5 : 0,6	0,6 (0,1) 0,6 (0,3 : 0,8) 0,5 : 0,6
FEV <sub>1</sub> /FVC Post-BD zu <i>Baseline</i> MW (SD) Median (Min : Max) Q1 : Q3	0,6 (0,1) 0,6 (0,3 : 0,8) 0,5 : 0,6	0,6 (0,1) 0,6 (0,4 : 0,8) 0,5 : 0,6	0,6 (0,1) 0,6 (0,3 : 0,8) 0,5 : 0,6	0,6 (0,1) 0,6 (0,4 : 0,8) 0,5 : 0,6

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

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 217)	Placebo + med. LZT (N = 236)	Dupilumab + med. LZT (N = 166)	Placebo + med. LZT (N = 189)
FEF 25-75 % Prä-BD zu <i>Baseline</i> (l/s) MW (SD) Median (Min : Max) Q1 : Q3	0,7 (0,4) 0,7 (0,1 : 2,9) 0,5 : 0,9	0,7 (0,4) 0,7 (0,2 : 2,4) 0,5 : 0,9	0,7 (0,4) 0,7 (0,1 : 2,9) 0,5 : 0,9	0,8 (0,4) 0,7 (0,2 : 2,1) 0,5 : 0,9
FEV <sub>1</sub> -Reversibilität zu <i>Baseline</i> (%) MW (SD) Median (Min : Max) Q1 : Q3	7,5 (11,9) 5,6 (-31,2 : 69,6) 0,8 : 11,1	6,2 (10,2) 5,6 (-26,4 : 33,6) -0,0 : 11,5	6,8 (11,2) 5,4 (-31,2 : 61,9) 0,6 : 10,3	6,5 (10,2) 5,7 (-26,4 : 33,6) 0,3 : 12,0
FEV <sub>1</sub> -Reversibilität > 12 % und > 0,2 l zu <i>Baseline</i> Ja Nein	41 (18,9) 176 (81,1)	47 (19,9) 189 (80,1)	28 (16,9) 138 (83,1)	40 (21,2) 149 (78,8)
SGRQ-Gesamt-Score zu <i>Baseline</i> n MW (SD) Median (Min : Max) Q1 : Q3	211 49,2 (17,0) 49,7 (4,7 : 89,8) 37,1 : 61,4	227 47,9 (15,8) 46,7 (8,6 : 94,3) 35,7 : 59,3	163 49,7 (16,6) 50,1 (4,7 : 89,8) 37,3 : 62,3	181 47,4 (15,3) 46,7 (11,2 : 94,3) 35,3 : 59,1
Zeit seit COPD- Erstdiagnose (Jahre) n MW (SD) Median (Min : Max) Q1 : Q3	217 8,9 (5,7) 8,0 (1,1 : 26,1) 4,0 : 12,0	235 8,7 (6,7) 7,0 (1,1 : 38,0) 4,0 : 12,0	166 8,6 (5,6) 8,0 (1,1 : 26,1) 3,6 : 12,0	188 8,6 (6,1) 7,0 (1,1 : 37,0) 4,0 : 12,0
Alter zu COPD- Beginn (Jahre) n MW (SD) Median (Min : Max) Q1 : Q3	217 55,9 (9,2) 56,0 (28,0 : 79,0) 51,0 : 62,0	235 55,9 (9,5) 56,0 (33,0 : 79,0) 50,0 : 63,0	166 56,2 (8,9) 57,0 (28,0 : 79,0) 51,0 : 62,0	188 55,4 (9,3) 56,0 (33,0 : 72,0) 49,0 : 63,0

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

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 217)	Placebo + med. LZT (N = 236)	Dupilumab + med. LZT (N = 166)	Placebo + med. LZT (N = 189)
Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1				
MW (SD)	2,1 (0,6)	2,0 (0,5)	2,0 (0,6)	2,0 (0,5)
Median (Min : Max)	2,0 (1,0 : 5,0)	2,0 (1,0 : 5,0)	2,0 (1,0 : 5,0)	2,0 (1,0 : 4,0)
Q1 : Q3	2,0 : 2,0	2,0 : 2,0	2,0 : 2,0	2,0 : 2,0
1	29 (13,4)	29 (12,3)	21 (12,7)	24 (12,7)
2	153 (70,5)	182 (77,1)	124 (74,7)	146 (77,2)
3	29 (13,4)	23 (9,7)	17 (10,2)	18 (9,5)
≥ 4	6 (2,8)	2 (0,8)	4 (2,4)	1 (0,5)
Anzahl mittelschwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1				
n	217	235	166	189
MW (SD)	1,8 (0,9)	1,8 (0,8)	1,8 (0,9)	1,8 (0,8)
Median (Min : Max)	2,0 (0,0 : 4,0)	2,0 (0,0 : 5,0)	2,0 (0,0 : 4,0)	2,0 (0,0 : 4,0)
Q1 : Q3	2,0 : 2,0	2,0 : 2,0	2,0 : 2,0	2,0 : 2,0
1	12 (5,5)	7 (3,0)	10 (6,0)	6 (3,2)
2	143 (65,9)	176 (74,9)	114 (68,7)	141 (74,6)
3	25 (11,5)	20 (8,5)	15 (9,0)	15 (7,9)
≥ 4	2 (0,9)	2 (0,9)	2 (1,2)	1 (0,5)
Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1				
MW (SD)	0,3 (0,6)	0,2 (0,4)	0,3 (0,5)	0,2 (0,4)
Median (Min : Max)	0,0 (0,0 : 4,0)	0,0 (0,0 : 3,0)	0,0 (0,0 : 2,0)	0,0 (0,0 : 3,0)
Q1 : Q3	0,0 : 0,0	0,0 : 0,0	0,0 : 0,0	0,0 : 0,0
0	165 (76,0)	196 (83,1)	127 (76,5)	155 (82,0)
1	39 (18,0)	38 (16,1)	31 (18,7)	32 (16,9)
≥ 2	13 (6,0)	2 (0,8)	8 (4,8)	2 (1,1)
EQ-5D VAS zu <i>Baseline</i>				
n	211	224	163	178
MW (SD)	64,3 (16,2)	66,7 (14,1)	63,0 (16,2)	66,3 (14,3)
Median (Min : Max)	65,0 (0,0 : 100,0)	68,0 (17,0 : 100,0)	62,0 (0,0 : 99,0)	68,0 (17,0 : 100,0)
Q1 : Q3	54,0 : 76,0	58,0 : 76,0	52,0 : 75,0	58,0 : 77,0

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

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 217)	Placebo + med. LZT (N = 236)	Dupilumab + med. LZT (N = 166)	Placebo + med. LZT (N = 189)
<b>BODE Index Score zu Baseline</b>				
n	217	234	166	189
MW (SD)	3,1 (1,2)	3,1 (1,3)	3,1 (1,2)	3,1 (1,3)
Median (Min : Max)	3,0 (1,0 : 6,0)	3,0 (1,0 : 7,0)	3,0 (1,0 : 6,0)	3,0 (1,0 : 7,0)
Q1 : Q3	2,0 : 4,0	2,0 : 4,0	2,0 : 4,0	2,0 : 4,0
<b>BODE Index Score zu Baseline, n (%)</b>				
n	217	234	166	189
0-2	72 (33,2)	84 (35,9)	54 (32,5)	69 (36,5)
3-4	116 (53,5)	115 (49,1)	91 (54,8)	93 (49,2)
5-6	29 (13,4)	33 (14,1)	21 (12,7)	26 (13,8)
7-10	0 (0,0)	2 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
≤ 4	188 (86,6)	199 (85,0)	145 (87,3)	162 (85,7)
> 4	29 (13,4)	35 (15,0)	21 (12,7)	27 (14,3)
<b>E-RS: COPD-Gesamt- Score zu Baseline</b>				
n	216	234	165	187
MW (SD)	12,7 (6,5)	12,4 (6,8)	12,8 (6,4)	12,3 (6,8)
Median (Min : Max)	12,7 (0,0 : 34,0)	13,1 (0,0 : 30,0)	12,9 (0,0 : 34,0)	13,0 (0,0 : 30,0)
Q1 : Q3	8,3 : 17,0	7,4 : 17,0	8,3 : 17,0	7,3 : 17,0
<b>GOLD-Schweregrad zum Screening, n (%)</b>				
n	216	235	165	189
Grad 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grad 2	180 (83,3)	211 (89,8)	137 (83,0)	171 (90,5)
Grad 3	36 (16,7)	24 (10,2)	28 (17,0)	18 (9,5)
Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>GOLD-Schweregrad zu Baseline, n (%)</b>				
Grad 1	4 (1,8)	7 (3,0)	3 (1,8)	5 (2,6)
Grad 2	213 (98,2)	229 (97,0)	163 (98,2)	184 (97,4)
Grad 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 217)	Placebo + med. LZT (N = 236)	Dupilumab + med. LZT (N = 166)	Placebo + med. LZT (N = 189)
COPD-Vorgeschichte, n (%)	216 (99,5)	236 (100,0)	166 (100,0)	189 (100,0)
Anzeichen und Symptome einer chronischen Bronchitis	216 (99,5)	236 (100,0)	166 (100,0)	189 (100,0)
Aktiv	213 (98,2)	232 (98,3)	163 (98,2)	185 (97,9)
Emphysem	51 (23,5)	63 (26,7)	41 (24,7)	54 (28,6)
Aktiv	50 (23,0)	62 (26,3)	40 (24,1)	54 (28,6)
Bronchiektase	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aktiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

BODE: *Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity*;  
 COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D VAS: *European Quality of Life 5 Dimensions visuelle Analogskala*; E-RS: COPD: *Evaluating Respiratory Symptoms in COPD*; FEF: Forcierter expiratorischer Fluss; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FVC: Forcierte Vitalkapazität; GOLD: *Global Initiative for Chronic obstructive Lung Disease*; Max: Maximum; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*

Tabelle 4-17: Medikamentöse Langzeittherapie zur Randomisierung der Patientenpopulation der Studie NOTUS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 217)	Placebo + med. LZT (N = 236)	Dupilumab + med. LZT (N = 166)	Placebo + med. LZT (N = 189)
ICS-Dosis, n (%)				
Hohe Dosis	60 (27,6)	67 (28,4)	49 (29,5)	56 (29,6)
Keine hohe Dosis	155 (71,4)	165 (69,9)	115 (69,3)	130 (68,8)
Keine ICS	2 (0,9)	4 (1,7)	2 (1,2)	3 (1,6)

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

Charakteristikum	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 217)	Placebo + med. LZT (N = 236)	Dupilumab + med. LZT (N = 166)	Placebo + med. LZT (N = 189)
Andere med. LZT als ICS, n (%)				
n	217	235	166	188
LABA	217 (100,0)	235 (99,6)	166 (100,0)	188 (99,5)
LAMA	217 (100,0)	235 (99,6)	166 (100,0)	188 (99,5)
Anti-Leukotriene	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,5)
Methylxanthine	10 (4,6)	3 (1,3)	9 (5,4)	2 (1,1)
PDE-4-Hemmer	2 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Andere <sup>a</sup>	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Kombinationen, n (%)				
n	217	235	166	188
LABA + LAMA + ICS	215 (99,1)	231 (97,9)	164 (98,8)	185 (97,9)
LABA + LAMA	2 (0,9)	4 (1,7)	2 (1,2)	3 (1,6)

a: Einschließlich Ipratropium, Salbutamol und Salbutamolsulfat.  
FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; PDE: Phosphodiesterase; Post-BD: Nach der Bronchodilatation

Tabelle 4-18: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation aus der IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	IPD-Meta-Analyse BOREAS + NOTUS			
	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 458)	Placebo + med. LZT (N = 467)	Dupilumab + med. LZT (N = 407)	Placebo + med. LZT (N = 420)
Alter (Jahre)				
MW (SD)	64,6 (8,1)	64,5 (8,9)	64,7 (8,1)	64,2 (8,9)
Median (Min : Max)	66,0 (40,0 : 82,0)	65,0 (40,0 : 84,0)	66,0 (40,0 : 82,0)	65,0 (40,0 : 84,0)
Q1 : Q3	59,0 : 70,0	59,0 : 71,0	59,0 : 70,0	59,0 : 70,0
Altersgruppe (Jahre), n (%)				
< 65	206 (45,0)	224 (48,0)	181 (44,5)	205 (48,8)
≥ 65	252 (55,0)	243 (52,0)	226 (55,5)	215 (51,2)



Charakteristikum	IPD-Meta-Analyse BOREAS + NOTUS			
	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 458)	Placebo + med. LZT (N = 467)	Dupilumab + med. LZT (N = 407)	Placebo + med. LZT (N = 420)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	286 (62,4)	317 (67,9)	257 (63,1)	282 (67,1)
Weiblich	172 (37,6)	150 (32,1)	150 (36,9)	138 (32,9)
Region, n (%)				
Asien	33 (7,2)	33 (7,1)	33 (8,1)	33 (7,9)
Lateinamerika	128 (27,9)	124 (26,6)	108 (26,5)	106 (25,2)
Osteuropa	187 (40,8)	190 (40,7)	176 (43,2)	175 (41,7)
Westliche Länder	110 (24,0)	120 (25,7)	90 (22,1)	106 (25,2)
Abstammung, n (%)				
n	458	466	407	420
Weiß	396 (86,5)	412 (88,4)	356 (87,5)	371 (88,3)
Nicht-weiß	62 (13,5)	54 (11,6)	51 (12,5)	49 (11,7)
Ethnische Herkunft, n (%)				
n	457	464	406	419
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	314 (68,6)	326 (69,8)	285 (70,0)	297 (70,7)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	143 (31,2)	138 (29,6)	121 (29,7)	122 (29,0)
Körpergewicht (kg)				
MW (SD)	79,0 (17,0)	80,2 (17,2)	78,8 (17,1)	80,4 (17,4)
Median (Min : Max)	77,0 (38,6 : 151,7)	79,0 (45,3 : 138,2)	77,0 (38,6 : 151,7)	79,0 (45,3 : 138,2)
Q1 : Q3	67,0 : 89,0	68,0 : 90,1	67,0 : 88,0	68,0 : 90,9
Gewicht zu <i>Baseline</i> (kg), n (%)				
< 70	144 (31,4)	132 (28,3)	129 (31,7)	117 (27,9)
≥ 70 - < 90	205 (44,8)	208 (44,5)	184 (45,2)	186 (44,3)
≥ 90	109 (23,8)	127 (27,2)	94 (23,1)	117 (27,9)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
MW (SD)	28,1 (5,3)	28,1 (5,5)	28,1 (5,4)	28,5 (5,5)
Median (Min : Max)	27,6 (16,7 : 47,0)	27,6 (17,4 : 46,1)	27,4 (16,7 : 47,3)	27,8 (17,4 : 46,1)
Q1 : Q3	24,3 : 31,3	24,5 : 31,5	24,2 : 31,3	24,6 : 31,7
BMI-Gruppe (kg/m <sup>2</sup> ), n (%)				
< 25	142 (31,0)	137 (29,3)	127 (31,2)	119 (28,3)
≥ 25 - < 30	163 (35,6)	177 (37,9)	147 (36,1)	158 (37,6)
≥ 30	153 (33,4)	153 (32,8)	133 (32,7)	143 (34,0)

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

Charakteristikum	IPD-Meta-Analyse BOREAS + NOTUS			
	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 458)	Placebo + med. LZT (N = 467)	Dupilumab + med. LZT (N = 407)	Placebo + med. LZT (N = 420)
Raucherstatus zum <i>Screening</i> , n (%)				
Ehemaliger Raucher	321 (70,1)	323 (69,2)	275 (67,6)	280 (66,7)
Aktiver Raucher	137 (29,9)	144 (30,8)	132 (32,4)	140 (33,3)
Rauchdosis in Packungsjahren				
n	421	420	370	373
MW (SD)	37,2 (23,3)	40,5 (28,9)	37,4 (22,9)	40,6 (29,1)
Median (Min : Max)	32,0 (10,0 : 172,0)	37,0 (10,0 : 255,0)	32,0 (10,0 : 172,0)	37,0 (10,0 : 255,0)
Q1 : Q3	20,0 : 45,0	20,0 : 49,0	20,0 : 45,0	20,0 : 49,0
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; Max: Maximum; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Q: Quartil; SD: Standardabweichung				

Tabelle 4-19: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation aus der IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	IPD-Meta-Analyse BOREAS + NOTUS			
	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 458)	Placebo + med. LZT (N = 467)	Dupilumab + med. LZT (N = 407)	Placebo + med. LZT (N = 420)
FEV <sub>1</sub> Prä-BD zu <i>Baseline</i> (l)				
n	457	467	406	420
MW (SD)	1,6 (0,5)	1,7 (0,5)	1,6 (0,5)	1,7 (0,4)
Median (Min : Max)	1,6 (0,5 : 3,4)	1,6 (0,7 : 3,4)	1,6 (0,5 : 3,4)	1,6 (0,7 : 3,4)
Q1 : Q3	1,3 : 1,9	1,4 : 1,9	1,3 : 1,9	1,3 : 1,9
FEV <sub>1</sub> Post-BD zu <i>Baseline</i> (l)				
MW (SD)	1,7 (0,4)	1,8 (0,4)	1,7 (0,4)	1,8 (0,4)
Median (Min : Max)	1,7 (0,9 : 3,1)	1,7 (0,8 : 3,4)	1,7 (0,9 : 3,1)	1,7 (0,8 : 3,4)
Q1 : Q3	1,4 : 2,0	1,4 : 2,0	1,4 : 2,0	1,4 : 2,0

Charakteristikum	IPD-Meta-Analyse BOREAS + NOTUS			
	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 458)	Placebo + med. LZT (N = 467)	Dupilumab + med. LZT (N = 407)	Placebo + med. LZT (N = 420)
Prognostizierte prozentuale FEV <sub>1</sub> Prä- BD zu <i>Baseline</i>				
n	457	467	406	420
MW (SD)	56,8 (10,4)	57,7 (9,4)	56,6 (10,6)	57,6 (9,5)
Median (Min : Max)	56,0 (22,6 : 115,2)	57,0 (26,3 : 95,1)	55,7 (22,6 : 115,2)	56,8 (26,3 : 95,1)
Q1 : Q3	49,9: 62,1	50,7 : 63,0	49,6: 61,9	50,7 : 63,0
Prognostizierte prozentuale FEV <sub>1</sub> Post-BD zu <i>Baseline</i>				
MW (SD)	60,7 (8,6)	61,2 (8,2)	60,6 (8,7)	61,3 (8,2)
Median (Min : Max)	59,0 (50,1 : 106,4)	60,3 (50,0 : 98,7)	58,8 (50,1 : 106,4)	60,4 (50,0 : 98,7)
Q1 : Q3	54,4 : 65,1	55,1 : 65,4	54,2 : 64,5	55,1 : 65,6
FVC Prä-BD zu <i>Baseline</i> (l)				
n	457	467	406	420
MW (SD)	3,0 (0,8)	3,1 (0,8)	3,0 (0,8)	3,1 (0,9)
Median (Min : Max)	3,0 (1,3 : 6,0)	3,1 (1,1 : 6,6)	3,0 (1,3 : 6,0)	3,1 (1,1 : 6,6)
Q1 : Q3	2,4 : 3,5	2,5 : 3,7	2,4 : 3,5	2,5 : 3,7
FEV <sub>1</sub> /FVC Prä-BD zu <i>Baseline</i>				
n	457	467	406	420
MW (SD)	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)	0,5 (0,1)
Median (Min : Max)	0,6 (0,3 : 0,8)	0,5 (0,3 : 0,8)	0,6 (0,3 : 0,8)	0,5 (0,3 : 0,8)
Q1 : Q3	0,5 : 0,6	0,5 : 0,6	0,5 : 0,6	0,5 : 0,6
FEV <sub>1</sub> /FVC Post-BD zu <i>Baseline</i>				
MW (SD)	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)	0,6 (0,1)
Median (Min : Max)	0,6 (0,3 : 0,8)	0,6 (0,3 : 1,0)	0,6 (0,3 : 0,8)	0,6 (0,3 : 1,0)
Q1 : Q3	0,5 : 0,6	0,5 : 0,6	0,5 : 0,6	0,5 : 0,6
FEF 25-75 % Prä-BD zu <i>Baseline</i> (l/s)				
n	457	467	406	420
MW (SD)	0,7 (0,4)	0,7 (0,4)	0,7 (0,4)	0,7 (0,4)
Median (Min : Max)	0,6 (0,1 : 3,9)	0,6 (0,2 : 3,2)	0,6 (0,1 : 3,9)	0,6 (0,2 : 3,2)
Q1 : Q3	0,5 : 0,8	0,4 : 0,8	0,4 : 0,8	0,4 : 0,8

Charakteristikum	IPD-Meta-Analyse BOREAS + NOTUS			
	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 458)	Placebo + med. LZT (N = 467)	Dupilumab + med. LZT (N = 407)	Placebo + med. LZT (N = 420)
FEV <sub>1</sub> -Reversibilität zu <i>Baseline</i> (%)				
n	457	467	406	420
MW (SD)	8,5 (13,0)	7,5 (11,5)	8,3 (12,9)	7,8 (11,7)
Median (Min : Max)	6,7 (-31,2 : 159,3)	6,1 (-26,4 : 110,8)	6,7 (-31,2 : 159,3)	6,2 (-26,4 : 110,8)
Q1 : Q3	1,6 : 12,6	1,2 : 12,4	1,6 : 12,6	1,4 : 12,6
FEV <sub>1</sub> -Reversibilität > 12 % und > 0,2 l zu <i>Baseline</i>				
n	457	467	406	420
Ja	95 (20,8)	94 (20,1)	82 (20,2)	87 (20,7)
Nein	362 (79,2)	373 (79,9)	324 (79,8)	333 (79,3)
SGRQ-Gesamt-Score zu <i>Baseline</i>				
n	447	454	399	408
MW (SD)	47,8 (17,4)	46,9 (16,9)	47,9 (17,3)	46,6 (16,8)
Median (Min : Max)	48,2 (2,4 : 97,0)	46,0 (7,6 : 97,1)	48,2 (2,4 : 97,0)	45,9 (7,6 : 97,1)
Q1 : Q3	35,6 : 60,5	34,7 : 58,9	35,5 : 60,5	34,1 : 58,8
Zeit seit COPD- Erstdiagnose (Jahre)				
n	458	466	407	419
MW (SD)	8,7 (6,0)	8,8 (6,5)	8,6 (6,0)	8,7 (6,2)
Median (Min : Max)	7,5 (1,0 : 36,0)	7,2 (1,1 : 39,7)	7,0 (1,0 : 36,0)	7,2 (1,1 : 39,7)
Q1 : Q3	4,0 : 12,0	4,0 : 11,1	3,8 : 12,0	4,0 : 11,1
Alter zu COPD- Beginn (Jahre)				
n	458	466	407	419
MW (SD)	56,5 (9,2)	56,2 (9,3)	56,7 (9,1)	56,0 (9,2)
Median (Min : Max)	57,0 (28,0 : 79,0)	56,0 (27,0 : 79,0)	57,0 (28,0 : 79,0)	56,0 (27,0 : 76,0)
Q1 : Q3	51,0 : 63,0	50,0 : 63,0	51,0 : 63,0	50,0 : 63,0

Charakteristikum	IPD-Meta-Analyse BOREAS + NOTUS			
	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 458)	Placebo + med. LZT (N = 467)	Dupilumab + med. LZT (N = 407)	Placebo + med. LZT (N = 420)
Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1				
MW (SD)	2,1 (0,8)	2,1 (0,7)	2,1 (0,8)	2,1 (0,7)
Median (Min : Max)	2,0 (1,0 : 9,0)	2,0 (1,0 : 6,0)	2,0 (1,0 : 9,0)	2,0 (1,0 : 6,0)
Q1 : Q3	2,0 : 2,0	2,0 : 2,0	2,0 : 2,0	2,0 : 2,0
1	60 (13,1)	49 (10,5)	52 (12,8)	44 (10,5)
2	327 (71,4)	337 (72,2)	298 (73,2)	301 (71,7)
3	48 (10,5)	65 (13,9)	36 (8,8)	60 (14,3)
≥ 4	23 (5,0)	16 (3,4)	21 (5,2)	15 (3,6)
Anzahl mittelschwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1				
n	458	466	407	420
MW (SD)	1,8 (1,0)	1,9 (0,9)	1,8 (1,0)	1,9 (0,9)
Median (Min : Max)	2,0 (0,0 : 8,0)	2,0 (0,0 : 6,0)	2,0 (0,0 : 8,0)	2,0 (0,0 : 6,0)
Q1 : Q3	2,0 : 2,0	2,0 : 2,0	2,0 : 2,0	2,0 : 2,0
1	27 (5,9)	19 (4,1)	25 (6,1)	18 (4,3)
2	310 (65,7)	322 (69,1)	272 (66,8)	287 (68,3)
3	40 (8,7)	57 (12,2)	30 (7,4)	52 (12,4)
≥ 4	17 (3,7)	14 (3,0)	17 (4,2)	13 (3,1)
Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1				
MW (SD)	0,3 (0,6)	0,2 (0,5)	0,3 (0,6)	0,2 (0,5)
Median (Min : Max)	0,0 (0,0 : 4,0)	0,0 (0,0 : 3,0)	0,0 (0,0 : 4,0)	0,0 (0,0 : 3,0)
Q1 : Q3	0,0 : 0,0	0,0 : 0,0	0,0 : 0,0	0,0 : 0,0
0	346 (75,5)	383 (82,0)	308 (75,7)	342 (81,4)
1	91 (19,9)	75 (16,1)	83 (20,4)	69 (16,4)
2	18 (3,9)	7 (1,5)	14 (3,4)	7 (1,7)
3	1 (0,2)	2 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,5)
≥ 4	2 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)

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

Charakteristikum	IPD-Meta-Analyse BOREAS + NOTUS			
	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 458)	Placebo + med. LZT (N = 467)	Dupilumab + med. LZT (N = 407)	Placebo + med. LZT (N = 420)
EQ-5D VAS zu <i>Baseline</i>				
n	446	451	398	405
MW (SD)	65,7 (16,1)	67,4 (14,8)	65,3 (16,2)	67,3 (15,0)
Median (Min : Max)	67,5 (0,0 : 100,0)	69,0 (17,0 : 100,0)	67,5 (0,0 : 100,0)	69,0 (17,0 : 100,0)
Q1 : Q3	55,0 : 78,0	58,0 : 80,0	54,0 : 78,0	58,0 : 80,0
BODE Index <i>Score</i> zu <i>Baseline</i>				
n	456	465	405	420
MW (SD)	3,2 (1,3)	3,1 (1,3)	3,2 (1,3)	3,1 (1,3)
Median (Min : Max)	3,0 (1,0 : 9,0)	3,0 (1,0 : 7,0)	3,0 (1,0 : 9,0)	3,0 (1,0 : 7,0)
Q1 : Q3	2,0 : 4,0	2,0 : 4,0	2,0 : 4,0	2,0 : 4,0
BODE Index <i>Score</i> zu <i>Baseline</i> , n (%)				
n	456	465	405	420
0-2	153 (33,6)	173 (37,2)	135 (33,3)	158 (37,6)
3-4	234 (51,3)	226 (48,6)	209 (51,6)	204 (48,6)
5-6	65 (14,3)	62 (13,3)	57 (14,1)	55 (13,1)
7-10	4 (0,9)	4 (0,9)	4 (1,0)	3 (0,7)
≤ 4	387 (84,9)	399 (85,8)	344 (84,9)	362 (86,2)
> 4	69 (15,1)	66 (14,2)	61 (15,1)	58 (13,8)
E-RS: COPD-Gesamt- <i>Score</i> zu <i>Baseline</i>				
n	454	464	403	417
MW (SD)	12,3 (7,1)	12,1 (6,8)	12,3 (7,2)	12,0 (6,7)
Median (Min : Max)	12,0 (0,0 : 35,0)	12,4 (0,0 : 32,0)	12,0 (0,0 : 35,0)	12,3 (0,0 : 32,0)
Q1 : Q3	7,3 : 17,0	7,1 : 17,0	7,1 : 16,9	7,0 : 17,0
GOLD-Schweregrad zu <i>Screening</i> , n (%)				
n	457	466	406	420
Grad 1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grad 2	392 (85,8)	406 (87,1)	349 (86,0)	366 (87,1)
Grad 3	65 (14,2)	60 (12,9)	57 (14,0)	54 (12,9)
Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Charakteristikum	IPD-Meta-Analyse BOREAS + NOTUS			
	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 458)	Placebo + med. LZT (N = 467)	Dupilumab + med. LZT (N = 407)	Placebo + med. LZT (N = 420)
GOLD-Schweregrad zu <i>Baseline</i> , n (%)				
Grad 1	16 (3,5)	19 (4,1)	15 (3,7)	17 (4,0)
Grad 2	442 (96,5)	448 (95,9)	392 (96,3)	403 (96,0)
Grad 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grad 4	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
COPD-Vorgeschichte, n (%)	444 (96,9)	458 (98,1)	394 (96,8)	411 (97,9)
Anzeichen und Symptome einer chronischen Bronchitis	441 (96,3)	455 (97,4)	391 (96,1)	408 (97,1)
Aktiv	436 (95,2)	444 (95,1)	386 (94,8)	397 (94,5)
Emphysem	123 (26,9)	129 (27,6)	113 (27,8)	120 (28,6)
Aktiv	121 (26,4)	127 (27,2)	111 (27,3)	119 (28,3)
Bronchiektase	3 (0,7)	0 (0,0)	3 (0,7)	0 (0,0)
Aktiv	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)
<p>BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>;  COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>  visuelle Analogskala; E-RS: COPD: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; FEF: Forcierter expira-  torischer Fluss; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FVC: Forcierte Vitalkapazität;  GOLD: <i>Global Initiative for Chronic obstructive Lung Disease</i>; IPD: <i>Individual Patient Data</i>;  Max: Maximum; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl  der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor  der Bronchodilatation; Q: Quartil; SD: Standardabweichung; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i></p>				

Tabelle 4-20: Medikamentöse Langzeittherapie zur Randomisierung der Patientenpopulation aus der IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Charakteristikum	IPD-Meta-Analyse BOREAS + NOTUS			
	Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll		Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll + Möglichkeit, Behandlungswoche 52 zu erreichen	
	Dupilumab + med. LZT (N = 458)	Placebo + med. LZT (N = 467)	Dupilumab + med. LZT (N = 407)	Placebo + med. LZT (N = 420)
ICS-Dosis, n (%)				
Hohe Dosis	127 (27,7)	119 (25,5)	116 (28,5)	108 (25,7)
Keine hohe Dosis	324 (70,7)	339 (72,6)	284 (69,8)	304 (72,4)
Keine ICS	7 (1,5)	9 (1,9)	7 (1,7)	8 (1,9)
Andere med. LZT als ICS, n (%)				
n	458	466	407	419
LABA	458 (100,0)	466 (99,8)	407 (100,0)	419 (99,8)
LAMA	458 (100,0)	465 (99,6)	407 (100,0)	418 (99,5)
Anti-Leukotriene	7 (1,5)	3 (0,6)	7 (1,7)	3 (0,7)
Methylxanthine	19 (4,1)	8 (1,7)	18 (4,4)	7 (1,7)
PDE-4-Hemmer	2 (0,4)	2 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,5)
Andere <sup>a</sup>	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)
Kombinationen, n (%)				
n	458	465	407	418
LABA + LAMA + ICS	451 (98,5)	456 (97,6)	400 (98,3)	410 (97,6)
LABA + LAMA	7 (1,5)	9 (1,9)	7 (1,7)	8 (1,9)

a: Einschließlich Ipratropium, Salbutamol und Salbutamolsulfat.  
FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; IPD: *Individual Patient Data*; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; PDE: Phosphodiesterase; Post-BD: Nach der Bronchodilatation

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



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

## **Beschreibung der Studien**

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die Studien BOREAS und NOTUS herangezogen. Diese werden im Folgenden beschrieben.

### **Studie BOREAS**

#### ***Studiendesign***

Bei der Studie BOREAS handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von 300 mg Dupilumab Q2W im Vergleich zu Placebo Q2W, jeweils in Kombination mit einer medikamentösen Langzeittherapie bestehend aus LABA + LAMA ± ICS an erwachsenen Patienten (Alter  $\geq 40$  bis  $\leq 80$  Jahre zum Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung) mit mittelschwerer bis schwerer COPD mit einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen im Blut zu untersuchen.

#### ***Studiendauer***

Die Studiendauer betrug für die einzelnen Patienten etwa 68 Wochen, bestehend aus einer bis zu 4-wöchigen ( $\pm 1$  Woche) *Screening*-Phase, einer 52-wöchigen Behandlungsphase ( $\pm 3$  Tage) und einer 12-wöchigen Nachbeobachtungsphase ( $\pm 5$  Tage).

#### ***Studienpopulation***

Die Vorgeschichte der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD mit einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen im Blut beinhaltet unter anderem Zeichen und Symptome einer chronischen Bronchitis während 3 Monaten im Jahr vor dem *Screening* sowie ein hohes Exazerbationsrisiko und mindestens 1 Exazerbation während Behandlung mit einem ICS, sofern angebracht, LAMA und LABA. In die Studie wurden insgesamt 939 Patienten im Verhältnis 1:1 entweder Dupilumab 300 mg Q2W oder Placebo Q2W (Kontrollarm) zugeteilt, stratifiziert nach Ländern und hoch dosiertem ICS (ja, nein) zu *Baseline*. Die Rekrutierung von aktiven Rauchern wurde auf maximal 30 % begrenzt. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E präsentiert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung basiert die Analyse der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte auf einer modifizierten ITT-Population, die alle randomisierten Patienten mit einem Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % zu *Baseline* umfasst (N = 472). Im Dupilumab-Arm betraf dies 241 (51,1 %) Patienten und im Kontrollarm 231 (48,9 %) Patienten. Die *Baseline*-Charakteristika der Patienten ließen zwischen den Studienarmen keine nennenswerten Unterschiede erkennen (Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14). In beiden Studienarmen lag das mediane Alter bei 66,0 Jahren, das mediane Körpergewicht bei 76,0 kg im Dupilumab-Arm bzw. 77,0 kg im Kontrollarm. Die Mehrheit der Patienten war männlich (62,7 % bzw. 66,2 %), hatte eine weiße Hautfarbe (84,2 % bzw. 85,3 %) und war ehemaliger Raucher (71,8 % bzw. 69,3 %). Knapp ein Viertel der Patienten kam aus einem westlichen Land

(25,7 % bzw. 28,6 %) (Tabelle 4-12). Das Alter zu COPD-Beginn betrug in beiden Studienarmen im Median 57,0 Jahre. Seit der COPD-Erstdiagnose waren im Median 7,0 im Dupilumab-Arm bzw. 7,8 Jahre im Kontrollarm vergangen. Der COPD-Schweregrad gemäß GOLD lag zu *Baseline* in beiden Studienarmen bei fast allen Patienten bei Grad 2 (95,0 % bzw. 94,8 %). Ebenfalls fast alle Patienten (92,5 % bzw. 91,8 %) wiesen anamnestisch bekannte Anzeichen und Symptome einer chronischen Bronchitis auf, die zu *Baseline* andauerten. Innerhalb des Jahres vor Studiervisite 1 erlitt die Mehrheit der Patienten (65,6 % bzw. 63,2 %) 2 mittelschwere COPD-Exazerbationen, während schwere Exazerbationen selten auftraten. Insgesamt berichteten 24,9 % bzw. 19,0 % der Patienten mindestens 1 schwere Exazerbation. Der Anteil der Patienten mit 2 oder mehr schweren Exazerbationen lag bei 3,3 % bzw. 3,0 % (Tabelle 4-13).

Die Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten mit einem Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % zu *Baseline* berücksichtigte, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten hatten, umfasste 472 Patienten, davon 242 (51,3 %) im Dupilumab-Arm und 230 (48,7 %) im Kontrollarm.

Zusätzlich zur Darstellung der Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll) in Abschnitt 4.3.1.3 sind die Daten der Gesamtpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS, sowohl auf Einzelstudien- als auch auf einer IPD-Meta-Analyse, in Anhang 4-H hinterlegt.

## **Behandlung**

### *Dupilumab-Arm*

Erwachsene im Dupilumab-Arm erhielten alle 2 Wochen eine Behandlung mit 300 mg Dupilumab s. c. Die Patienten wurden von Woche 0-52 mit Dupilumab behandelt.

### *Kontrollarm*

Die Studienteilnehmer des Kontrollarms erhielten entsprechend der Interventionsgruppe von Woche 0-52 alle 2 Wochen eine Injektion s. c. ohne Wirkstoff.

### *Medikamentöse Langzeittherapie*

Alle Patienten waren mit einer Dreifachkombination aus LABA + LAMA + ICS oder, falls ICS nicht angebracht war, mit einer Zweifachkombination aus LABA + LAMA über 3 Monate bei mindestens 1 Monat in stabiler Dosis vor Visite 1 vorbehandelt und führten diese Therapie im gesamten Studienverlauf als medikamentöse Langzeittherapie fort. Die Mehrheit der Patienten (97,9 % im Dupilumab-Arm und 97,4 % im Kontrollarm) erhielt eine Dreifachkombination aus LABA + LAMA + ICS, eine Zweifachkombination aus LABA + LAMA bekamen 2,1 % bzw. 2,2 % (Tabelle 4-14).

### *Reliever-Medikation*

Im Studienverlauf war es den Patienten erlaubt, *Reliever*-Medikation zu inhalieren, zu der Albuterol/Salbutamol oder Levabuterol/Levosalbutamol (einschließlich Ipratropium oder Ipratropium/SABA-Kombinationen oder Terbutalin) zählten.

### **Endpunkte**

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die annualisierte Rate an mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbationen. Zu den patientenrelevanten sekundären und weiteren Endpunkten zählten unter anderem die annualisierte Rate an schweren COPD-Exazerbationen, die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbation, Prä-BD-FEV<sub>1</sub>, Post-BD-FEV<sub>1</sub>, die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SGRQ und Nebenwirkungen.

### **Analysezeitraum**

Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf die Daten der Studie BOREAS, die in der Zeit vom 09. Mai 2019 bis zum 08. Februar 2023 erhoben wurden. Mit Ausnahme einer *Futility*-Analyse nach Abschluss der Studiervisite zu Woche 12 der ersten 408 randomisierten Patienten waren keine Zwischenanalysen geplant. Der letzte Patient beendete die Behandlungsphase am 08. Februar 2023. Die Datenbank wurde mit Datum 07. März 2023 geschlossen. Zum Datenbankschluss betrug die mediane Behandlungsdauer in beiden Studienarmen 365,0 Tage. Im Dupilumab-Arm beendeten 426 Patienten (91,0 %) die Behandlung protokollgerecht, während 42 Patienten (9,0 %) sie frühzeitig beendeten. Im Kontrollarm beendeten 417 Patienten (88,5 %) die Behandlung protokollgerecht, 54 (11,5 %) brachen sie frühzeitig ab. Als häufigster Grund für den Behandlungsabbruch wurde Patientenwunsch aus nicht näher erläuterten Gründen angegeben, im Dupilumab-Arm von 4,7 % und im Kontrollarm von 5,9 % der Patienten.

## **Studie NOTUS**

### **Studiendesign**

Bei der Studie NOTUS handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von 300 mg Dupilumab Q2W im Vergleich zu Placebo Q2W, jeweils in Kombination mit einer medikamentösen Langzeittherapie bestehend aus LABA + LAMA ± ICS an erwachsenen Patienten (Alter ≥ 40 bis ≤ 85 Jahre zum Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung) mit mittelschwerer bis schwerer COPD mit einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen im Blut zu untersuchen.

### **Studiendauer**

Die Studiendauer betrug für die einzelnen Patienten etwa 68 Wochen, bestehend aus einer bis zu 4-wöchigen (± 1 Woche) *Screening*-Phase, einer 52-wöchigen Behandlungsphase (± 3 Tage) und einer 12-wöchigen Nachbeobachtungsphase (± 5 Tage).

### **Studienpopulation**

Die Vorgeschichte der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD mit einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen im Blut beinhaltet unter anderem Zeichen und Symptome einer chronischen Bronchitis während 3 Monaten im Jahr vor dem *Screening* sowie ein hohes Exazerbationsrisiko und mindestens eine Exazerbation während Behandlung mit einem ICS, sofern angebracht, LAMA und LABA. In die Studie wurden insgesamt 935 Patienten im Verhältnis 1:1 entweder Dupilumab 300 mg Q2W oder Placebo Q2W (Kontrollarm) zugeteilt.

Die Zuteilung erfolgte stratifiziert nach Ländern, hoch dosiertem ICS (ja, nein) zu *Baseline* und Raucherstatus (aktive Raucher, nicht Raucher) zum *Screening*. Die Rekrutierung von aktiven Rauchern wurde auf maximal 30 % begrenzt. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind in Anhang 4-E präsentiert.

Für die vorliegende Nutzenbewertung basiert die Analyse der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten mit einem Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % zu *Baseline* umfasst (N = 453). Im Dupilumab-Arm betraf dies 217 (47,9 %) Patienten und im Kontrollarm 236 (52,1 %) Patienten. Die *Baseline*-Charakteristika der Patienten ließen zwischen den Studienarmen keine nennenswerten Unterschiede erkennen (Tabelle 4-15, Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17). Die Mediane für Alter und Körpergewicht lagen bei 65,0 Jahren und 78,6 kg im Dupilumab-Arm bzw. 64,0 Jahren und 80,5 kg im Kontrollarm. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten war männlich (62,2 % bzw. 69,5 %), hatte eine weiße Hautfarbe (88,9 % bzw. 91,1 %) und war ehemaliger Raucher (68,2 % bzw. 69,1 %). Knapp ein Viertel der Patienten kam aus einem westlichen Land (22,1 % bzw. 22,9 %) (Tabelle 4-15). Das Alter zu COPD-Beginn betrug in beiden Studienarmen im Median 56,0 Jahre. Seit der COPD-Erstdiagnose waren im Median 8,0 im Dupilumab-Arm bzw. 7,0 Jahre im Kontrollarm vergangen. Der COPD-Schweregrad gemäß GOLD lag zu *Baseline* in beiden Studienarmen bei fast allen Patienten bei Grad 2 (98,2 % bzw. 97,0 %). Ebenfalls fast alle Patienten (98,2 % bzw. 98,3 %) wiesen anamnestisch bekannte Anzeichen und Symptome einer chronischen Bronchitis auf, die zu *Baseline* andauerten. Innerhalb eines Jahres vor Studienvisite 1 erlitt die Mehrheit der Patienten (65,9 % bzw. 74,9 %) zwei mittelschwere COPD-Exazerbationen, während schwere Exazerbationen selten auftraten. Insgesamt berichteten 24,0 % bzw. 16,9 % der Patienten mindestens eine schwere Exazerbation. Der Anteil der Patienten mit zwei oder mehr schweren Exazerbationen lag bei 6,0 % bzw. 0,8 % (Tabelle 4-16).

Für die Studie NOTUS wurden für die Analysen der binären und kontinuierlichen Endpunkte ausschließlich diejenigen Patienten einbezogen, die die Möglichkeit hatten, zum Datenschnitt 29. September 2023 die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Auch in dieser Teilpopulation ließen die *Baseline*-Charakteristika der Patienten zwischen den Studienarmen keine nennenswerten Unterschiede erkennen (Tabelle 4-15, Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17). Für die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte werden folgende Teilpopulationen des ITT-Sets herangezogen:

- *Time-to-Event*-Endpunkte und Ratenverhältnisse: N = 453 (N = 217 im Dupilumab-Arm und N = 236 im Kontrollarm)
- Binäre und kontinuierliche Endpunkte: N = 355 (N = 166 im Dupilumab-Arm und N = 189 im Kontrollarm)

Die Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten mit einem Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % zu *Baseline* berücksichtigte, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten hatten, umfasste 453 Patienten, davon 217 (47,9 %) im Dupilumab-Arm und 236 (52,1 %) im Kontrollarm.

Zusätzlich zur Darstellung der Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll) in Abschnitt 4.3.1.3 sind die Daten der Gesamtpopulationen der Studien BOREAS und NOTUS, sowohl auf Einzelstudien- als auch auf einer IPD-Meta-Analyse, in Anhang 4-H hinterlegt.

### **Behandlung**

#### *Dupilumab-Arm*

Erwachsene im Dupilumab-Arm erhielten alle 2 Wochen eine Behandlung mit 300 mg Dupilumab s. c. Die Patienten wurden von Woche 0-52 mit Dupilumab behandelt.

#### *Kontrollarm*

Die Studienteilnehmer des Kontrollarms erhielten entsprechend der Interventionsgruppe von Woche 0-52 alle 2 Wochen eine Injektion s. c. ohne Wirkstoff.

#### *Medikamentöse Langzeittherapie*

Alle Patienten waren mit einer Dreifachkombination aus LABA + LAMA + ICS oder, falls ICS nicht angebracht ist, mit einer Zweifachkombination aus LABA + LAMA über 3 Monate bei mindestens 1 Monat in stabiler Dosis vor Visite 1 vorbehandelt und führten diese Therapie im gesamten Studienverlauf als medikamentöse Langzeittherapie fort. Die meisten Patienten (99,1 % im Dupilumab-Arm und 97,9 % im Kontrollarm) erhielten eine Dreifachkombination aus LABA + LAMA + ICS, eine Zweifachkombination aus LABA + LAMA bekamen 0,9 % bzw. 1,7 % (Tabelle 4-17).

#### *Reliever-Medikation*

Im Studienverlauf war es den Patienten erlaubt, *Reliever*-Medikation zu inhalieren, zu der Albuterol/Salbutamol oder Levabuterol/Levosalbutamol (einschließlich Ipratropium oder Ipratropium/SABA-Kombinationen oder Terbutalin) zählten.

### **Endpunkte**

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die annualisierte Rate an mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbationen. Zu den patientenrelevanten sekundären und weiteren Endpunkten zählten unter anderem die annualisierte Rate an schweren COPD-Exazerbationen, die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbation, Prä-BD- $FEV_1$ , Post-BD- $FEV_1$ , die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SGRQ und Nebenwirkungen.

#### *Analysezeitraum*

Die geplante Interimsanalyse nach Erreichen des primären Endpunkts wurde mit Datenschnitt 29. September 2023 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Behandlungsdauer in beiden Studienarmen 365,0 Tage. Im Dupilumab-Arm wurde die Behandlung von 330 Patienten (70,2 %) protokollgerecht und von 45 Patienten (9,6 %) frühzeitig beendet, während sich 93 Patienten (19,8 %) noch in der Behandlungsphase befanden.

Im Kontrollarm beendeten 333 Patienten (71,6 %) die Behandlung protokollgerecht, 39 (8,4 %) brachen sie frühzeitig ab und 93 (20,0 %) waren noch in der Behandlungsphase. Als häufigster Grund für den Behandlungsabbruch wurde Patientenwunsch aus nicht näher erläuterten Gründen angegeben, im Dupilumab-Arm von 4,3 % und im Kontrollarm von 4,5 % der Patienten.

Für die Analysen der binären und kontinuierlichen Endpunkte wurden ausschließlich diejenigen Patienten einbezogen, die die Möglichkeit hatten, zum Datenschnitt 29. September 2023 die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Weitere Wirksamkeitsendpunkte wurden für die ITT-Population und Sicherheitsendpunkte für die Sicherheitspopulation ausgewertet.

### **Vergleichbarkeit der Studien BOREAS und NOTUS und Umsetzung der zVT**

Die Informationsbeschaffung identifizierte die beiden Studien BOREAS und NOTUS zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5). Sowohl das Anwendungsgebiet als auch Studienpopulation, Intervention, einschließlich medizinischer Langzeittherapie und Behandlungsschema, sowie die gewählten Endpunkte sind homogen (siehe vorstehende Beschreibung der Studien). Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren für die Studie BOREAS auf den Auswertungen zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 08. Februar 2023. Für die Studie NOTUS wurden die Ergebnisse zum Datenschnitt der Interimsanalyse am 29. September 2023 herangezogen.

Der G-BA bestimmte folgende zVT für das Anwendungsgebiet von Dupilumab, „Erwachsene mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit Typ-2-Inflammation, die trotz Dreifach- oder Zweifach-Therapie, sofern inhalative Corticosteroide kontraindiziert sind, nicht ausreichend kontrolliert ist“ [14]:

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

Die im Rahmen des Zulassungsprozesses nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA erfolgte Präzisierung der Formulierung des Anwendungsgebiets hat keine Auswirkung auf die vom G-BA benannte zVT.

In den beiden Studien BOREAS und NOTUS erhielten insgesamt 99,8 % der Patienten eine medikamentöse Langzeittherapie, davon 98,1 % mit der Dreifachkombination aus LABA + LAMA + ICS und die restlichen 1,7 % mit der Zweifachkombination aus LABA + LAMA.

Roflumilast ist für Patienten mit schwerer COPD zugelassen, d. h., mit einem Post-BD- $FEV_1 < 50$  % vom Soll [2]. Der Wirkstoff käme aufgrund der Zulassung sowie des Nebenwirkungsprofils nur für eine Teilpopulation der Studien BOREAS und NOTUS als Komparator in Betracht, da auch Patienten mit mittelschwerer COPD, entsprechend einem Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % bis  $< 80$  %, zur Studienpopulation zählten. Zu *Baseline* wiesen in beiden Studien insgesamt 949 Patienten (50,6 % der Gesamtpopulation von N = 1.874 Patienten) einen Post-BD- $FEV_1 < 50$  % auf (N = 467 in Studie BOREAS und N = 482 in Studie NOTUS).

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der 949 Patienten mit Post-BD-FEV<sub>1</sub> < 50 % bleiben im Rahmen dieses Nutzendossiers unberücksichtigt. Die Teilpopulation aus beiden Studien mit einem Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % zu *Baseline* betrug somit insgesamt N = 925, davon N = 458 im Dupilumab-Arm und N = 467 im Kontrollarm.

Zur Steigerung der Ergebnissicherheit werden die Ergebnisse der beiden Studien in einer IPD-Meta-Analyse statistisch zusammengefasst. Da für die Studie NOTUS für die Analysen der binären und kontinuierlichen Endpunkte ausschließlich diejenigen Patienten einbezogen wurden, die die Möglichkeit hatten, zum Datenschnitt 29. September 2023 die Behandlungswoche 52 zu erreichen (siehe Studienpopulation NOTUS), umfasst die Teilpopulation der Patienten mit Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % zu *Baseline* und der Möglichkeit, die Behandlungswoche 52 zu erreichen, in der IPD-Meta-Analyse somit insgesamt 827 Patienten (N = 472 aus der Studie BOREAS, N = 355 aus der Studie NOTUS). Für die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte werden folgende Teilpopulationen des ITT-Sets herangezogen:

- *Time-to-Event*-Endpunkte und Ratenverhältnisse: N = 925 (N = 458 im Dupilumab-Arm und N = 467 im Kontrollarm)
- Binäre und kontinuierliche Endpunkte: N = 827 (N = 407 im Dupilumab-Arm und N = 420 im Kontrollarm)

Die Sicherheitspopulation umfasst alle 925 Patienten mit Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % (N = 459 im Dupilumab-Arm und N = 466 im Kontrollarm).

### **Fazit zur Eignung der Studie für die Nutzenbewertung**

Dupilumab ist angezeigt als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist.

In den für die Nutzenbewertung relevanten Studien BOREAS und NOTUS wurde Dupilumab in der laut Fachinformation zugelassenen Dosierung (300 mg Q2W) zur Behandlung der COPD verabreicht.

In beiden Studien wiesen die Patienten laut Ein- bzw. Ausschlusskriterien Symptome einer mittelschweren oder schweren COPD gemäß den gängigen Diagnosekriterien auf. Die beschriebenen *Baseline*-Charakteristika bezüglich Krankheitsdauer, Schweregrad und Häufigkeit der patientenberichteten Symptome sowie der Lungenfunktionsparameter waren zwischen den Behandlungsarmen (Dupilumab Q2W und Placebo Q2W) sowie den Studien BOREAS und NOTUS vergleichbar. Die vorherigen Therapien und weiterführenden medikamentösen Langzeittherapien in Form von Zweifach- oder Dreifach-Therapie aus LABA + LAMA ± ICS sowie die erlaubte *Reliever*-Medikation während der Studie waren ebenfalls vergleichbar.

Die Patientenpopulationen der Patienten mit Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  zu *Baseline* der Studien BOREAS und NOTUS bzw. die gepoolte Population der beiden Studien entsprechen damit dem Anwendungsgebiet von Dupilumab.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Insgesamt wurde etwa ein Viertel (24,9 %) der Gesamtpopulation aus beiden Studien in westlichen Ländern rekrutiert und behandelt. Die Patientencharakteristika spiegeln den Praxisalltag in Deutschland wider. Das mediane Alter betrug ca. 65,0 Jahre. Die Mehrzahl der Patienten (87,4 %) hatte eine weiße Hautfarbe, etwas mehr als die Hälfte war männlichen Geschlechts (65,2 %). Alle Patienten waren ehemalige (69,6 %) oder aktive Raucher (30,4 %). Nach Aussage des Berichts der GOLD ist die Prävalenz der COPD bei aktiven und ehemaligen Rauchern höher als bei lebenslangen Nichtrauchern, bei Personen im Alter ab 40 Jahren höher als bei jüngeren und bei Männern höher als bei Frauen [17]. Darüber hinaus erfolgte die Verabreichung von Dupilumab im Rahmen der Studien entsprechend der Zulassung. Es ist somit davon auszugehen, dass die Studienpopulationen den deutschen Versorgungskontext abbilden.

#### 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 4-21: 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			
BOREAS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
NOTUS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*



Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgten in beiden Studien adäquat und verdeckt mit Hilfe einer *Interactive Response Technology* (IRT). Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren hinsichtlich der Zuteilung zu Dupilumab oder Placebo verblindet. Ergebnisabhängige Berichterstattungen können ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv in den statistischen Analyseplänen beider Studien definiert waren, oder wie bei den Endpunkten aus den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen sowie den Subgruppenanalysen, gemäß Verfo des G-BA berichtet wurden [16]. Darüber hinaus lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft (Tabelle 4-21).

#### 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 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität <sup>a</sup>	Morbidität						Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit
		AECOPD	EXACT	E-RS: COPD	Prä-/Post-BD-FEV <sub>1</sub>	EQ-5D VAS	BODE Index Score	SGRQ	UE
BOREAS	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja
NOTUS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Todesfälle wurden im Rahmen der standardisierten Erhebung der UE erfasst.  
AECOPD: Akut exazerbierte COPD; BODE: *Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity*; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: *European Quality of Life 5 Dimensions*; E-RS: *Evaluating Respiratory Symptoms in COPD*; EXACT: *Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool*; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: Visuelle Analogskala

##### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von *Responderanalysen* mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie *Responderanalysen* unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese *Responderanalysen* für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt

werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges'  $g$ ) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete *Responder*analysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die *Responder*analysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

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

**4.3.1.3.1.1 Mortalität - RCT**

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
BOREAS	Die Beurteilung der Gesamtmortalität erfolgte anhand der UE mit Todesfolge, die von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Studienende erfasst wurden. SUE oder UESI, die zum Studienende nicht behoben waren, wurden bis zur Normalisierung, Stabilisierung, Vorliegen einer anderen Erklärung oder bis zum Tod weiter beobachtet.  Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse einer Teilpopulation (Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) aus den Studien BOREAS und NOTUS, sowohl auf Einzelstudien- als auch auf IPD-Meta-Analyse, dargestellt.  Die Analyse basiert auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten hatten.
NOTUS	Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie BOREAS beschrieben.
FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
BOREAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NOTUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention-to-Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte in beiden Studien auf Basis der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Mortalität als niedrig eingestuft (Tabelle 4-24).

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	4 (1,7)	230	2 (0,9)	1,86 [0,37; 9,32]; 0,4482 <sup>b</sup> 1,90 [0,35; 10,32]; 0,4561 0,78 [-1,23; 2,79]; 0,4442
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	4 (1,8)	236	3 (1,3)	1,46 [0,32; 6,62]; 0,6241 1,45 [0,33; 6,43]; 0,6242 0,57 [-1,72; 2,87]; 0,6247
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	8 (1,7)	466	5 (1,1)	1,65 [0,53; 5,08]; 0,3849 1,64 [0,54; 4,97]; 0,3853 0,69 [-0,82; 2,20]; 0,3688

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Waren die Ereignisraten ≤ 1 %, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei der zugehörige p-Wert und die Konfidenzintervalle mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden.</p> <p>FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Zu Woche 52 sind in der gepoolten Population 8 (1,7 %) Todesfälle im Dupilumab-Arm im Vergleich zu 5 (1,1 %) Todesfällen im Kontrollarm aufgetreten (Tabelle 4-25). Sowohl für die gepoolte Population als auch für die beiden Studien BOREAS und NOTUS zeigen sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

### Sensitivitätsanalyse

Die Analyse der Mortalität wurde zusätzlich unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-26 dargestellt.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse für Mortalität unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	5 (2,1)	230	3 (1,3)	1,60 [0,38; 6,78]; 0,5255 1,58 [0,38; 6,58]; 0,5258 0,76 [-1,56; 3,08]; 0,5194

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	4 (1,8)	236	3 (1,3)	1,46 [0,32; 6,62]; 0,6241 1,45 [0,33; 6,43]; 0,6242 0,57 [-1,72; 2,87]; 0,6247
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	9 (2,0)	466	6 (1,3)	1,53 [0,54; 4,34]; 0,4244 1,52 [0,54; 4,24]; 0,4246 0,67 [-0,97; 2,30]; 0,4239
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Die Sensitivitätsanalyse für die Mortalität unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, ist konsistent mit der Hauptanalyse und weist keine statistische Signifikanz zwischen den Behandlungsrmen in den Studien BOREAS und NOTUS sowie in der gepoolten Population auf (Tabelle 4-26).

*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.*



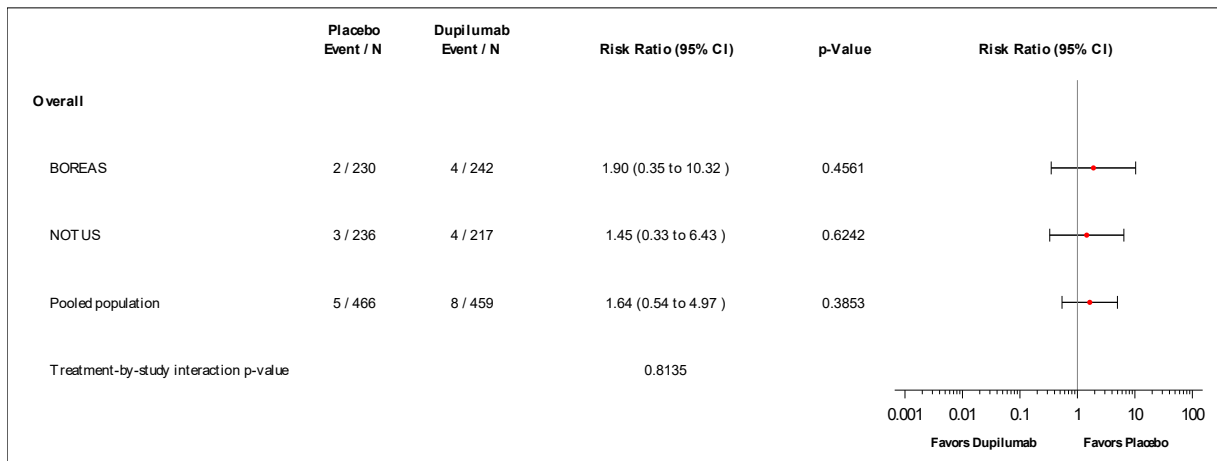


Abbildung 4-2: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Mortalität der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT zu Woche 52; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

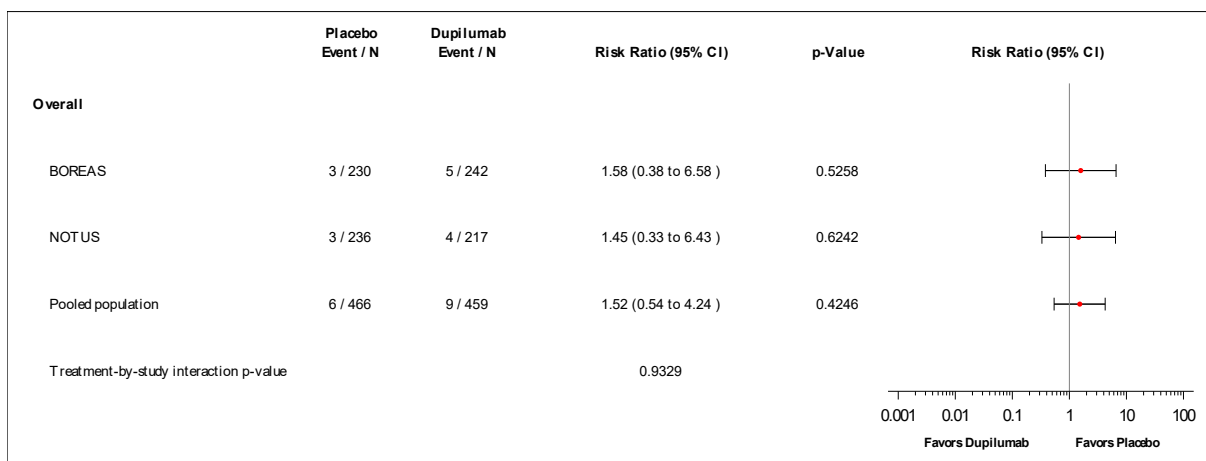


Abbildung 4-3: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Mortalität der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Patienten mit Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die UE mit Todesfolge zu Woche 52 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-2). Die Ergebnisse wären somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studien BOREAS und NOTUS zeigt die IPD-Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Für die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, zeigt die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS für die UE mit Todesfolge bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-3). Analog zu den Ergebnissen der Studien BOREAS und NOTUS zeigt die IPD-Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität: AECOPD – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von AECOPD

Studie	Operationalisierung
BOREAS	<p>Eine COPD-Exazerbation ist definiert als eine akute, über mindestens 2 Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptome mit der Notwendigkeit einer Intensivierung der COPD-Therapie.</p> <p>Die COPD-Exazerbationen wurden vom Prüfarzt dokumentiert. Mittelschwere Exazerbationen wurden definiert als AECOPD, die eine Behandlung entweder mit systemischen Corticosteroiden (intramuskulär, intravenös oder oral) und/oder Antibiotika erforderten. Schwere Exazerbationen wurden definiert als AECOPD, die eine Hospitalisierung oder Überwachung für 24 Stunden auf einer Intensivstation erforderten oder zum Tode führten. Zwei AECOPD-Ereignisse wurden als voneinander verschieden betrachtet, wenn sie mindestens 14 Tage auseinanderlagen.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse einer Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50\%</math> vom Soll) aus den Studien BOREAS und NOTUS, sowohl auf Einzelstudienbene als auch anhand einer IPD-Meta-Analyse, dargestellt. Die Analyse basiert auf den Daten der ITT-Population.</p> <p>Darstellung im Dossier:</p> <p>Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen</p> <p>Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen</p> <p>Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen</p> <p>Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen</p> <p>Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen</p>

Studie	Operationalisierung
NOTUS	Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie BOREAS beschrieben.
AECOPD: Akut exazerbierte COPD; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation	

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 AECOPD 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
BOREAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NOTUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention-to-Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt AECOPD ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte in beiden Studien auf Basis der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts AECOPD als niedrig eingestuft (Tabelle 4-28).

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

#### 4.3.1.3.1.2.1 Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT			Placebo + med. LZT			Behandlungseffekt Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert Ratendifferenz [95 %-KI] <sup>b</sup>
	N	n (%)	Jährliche Rate <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	n (%)	Jährliche Rate <sup>a</sup> [95 %-KI]	
<b>BOREAS</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	241	80 (33,2)	0,54 [0,39; 0,73]	231	91 (39,4)	0,78 [0,59; 1,03]	0,69 [0,51; 0,93]; 0,0144 -0,24 [-0,44; -0,05]
<b>NOTUS</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	217	61 (28,1)	0,82 [0,56; 1,21]	236	84 (35,6)	1,35 [0,91; 2,02]	0,61 [0,43; 0,85]; 0,0041 -0,53 [-0,96; -0,11]
<b>Gepoolte Population</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	458	141 (30,8)	0,58 [0,45; 0,75]	467	175 (37,5)	0,89 [0,70; 1,13]	0,66 [0,53; 0,82]; 0,0002 -0,30 [-0,48; -0,13]
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population.							
a: Abgeleitet aus einem negativen binomialen Regressionsmodell mit der Gesamtzahl der Ereignisse während des geplanten 52-wöchigen Behandlungszeitraums als abhängige Variable und Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> , Raucherstatus zum <i>Screening</i> , Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i> und Anzahl der mittelschweren oder schweren Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Studieneintritt als Kovariaten. Als <i>Offset</i> -Variable wird die log-transformierte Beobachtungsdauer verwendet. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.							
b: Ermittelt anhand der Delta-Methode.							
FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Post-BD: Nach der Bronchodilatation							

Zu Woche 52 weisen in der gepoolten Population 30,8 % der Patienten im Dupilumab-Arm ein mittelschweres oder schweres Exazerbationsereignis auf im Vergleich zu 37,5 % der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-29). Somit zeigt sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die gepoolte Population als auch für die Studien BOREAS und NOTUS ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen

Langzeittherapie. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

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

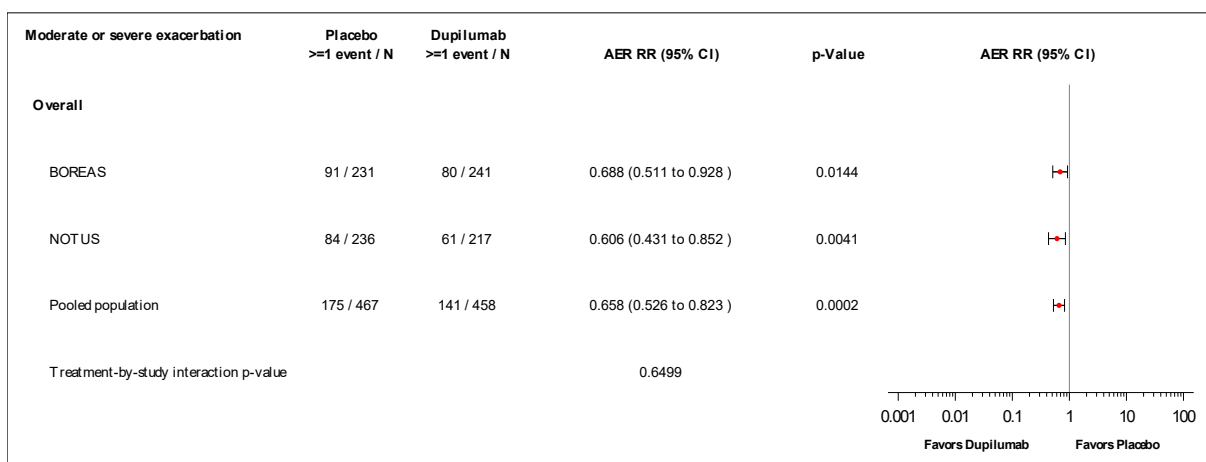


Abbildung 4-4: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Ratenverhältnis)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-4). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studien BOREAS und NOTUS zeigt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.2.2 Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen

Tabelle 4-30: Ergebnisse für annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT			Placebo + med. LZT			Behandlungseffekt Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert Ratendifferenz [95 %-KI] <sup>b</sup>
	N	n (%)	Jährliche Rate <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	n (%)	Jährliche Rate <sup>a</sup> [95 %-KI]	
<b>BOREAS</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	241	75 (31,1)	0,50 [0,36; 0,69]	231	87 (37,7)	0,72 [0,54; 0,96]	0,70 [0,51; 0,95]; 0,0242 -0,22 [-0,41; -0,02]
<b>NOTUS</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	217	58 (26,7)	0,74 [0,50; 1,11]	236	80 (33,9)	1,17 [0,78; 1,76]	0,64 [0,45; 0,90]; 0,0111 -0,43 [-0,80; -0,05]
<b>Gepoolte Population</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	458	133 (29,0)	0,54 [0,42; 0,71]	467	167 (35,8)	0,80 [0,62; 1,03]	0,68 [0,54; 0,85]; 0,0009 -0,26 [-0,42; -0,10]
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population. a: Abgeleitet aus einem negativen binomialen Regressionsmodell mit der Gesamtzahl der Ereignisse während des geplanten 52-wöchigen Behandlungszeitraums als abhängige Variable und der Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> , Raucherstatus zum <i>Screening</i> , Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i> und Anzahl der mittelschweren oder schweren Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Studieneintritt als Kovariaten. Als <i>Offset</i> -Variable wird die log-transformierte Beobachtungsdauer verwendet. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt. b: Ermittelt anhand der Delta-Methode. FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Post-BD: Nach der Bronchodilatation							

Zu Woche 52 weisen in der gepoolten Population 29,0 % der Patienten im Dupilumab-Arm ein mittelschweres Exazerbationsereignis auf im Vergleich zu 35,8 % der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-30). Somit zeigt sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die gepoolte Population als auch für die Studien BOREAS und NOTUS ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

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

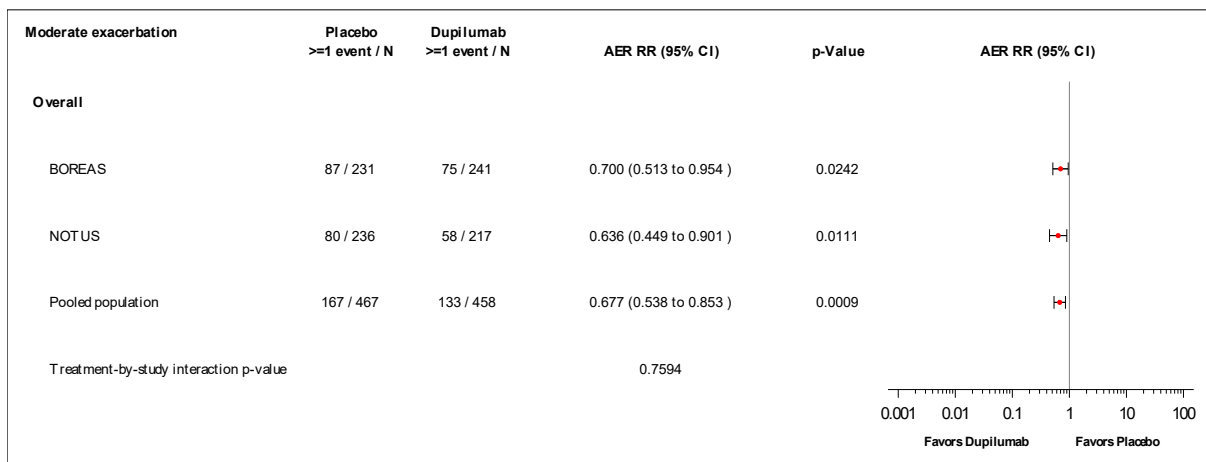


Abbildung 4-5: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Ratenverhältnis)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-5). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studien BOREAS und NOTUS zeigt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.2.3 Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen

Tabelle 4-31: Ergebnisse für annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT			Placebo + med. LZT			Behandlungseffekt Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert Ratendifferenz [95 %-KI] <sup>b</sup>
	N	n (%)	Jährliche Rate <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	n (%)	Jährliche Rate <sup>a</sup> [95 %-KI]	
<b>BOREAS</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	241	5 (2,1)	0,16 [0,09; 0,29]	231	10 (4,3)	0,17 [0,10; 0,30]	0,93 [0,57; 1,50]; 0,7536 -0,01 [-0,09; 0,07]
<b>NOTUS</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	217	4 (1,8)	0,04 [0,01; 0,12]	236	11 (4,7)	0,12 [0,05; 0,32]	0,34 [0,12; 0,97]; 0,0447 -0,08 [-0,19; 0,02]
<b>Gepoolte Population</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	458	9 (2,0)	0,03 [0,01; 0,08]	467	21 (4,5)	0,07 [0,03; 0,15]	0,44 [0,20; 0,99]; 0,0465 -0,04 [-0,08; 0,01]
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population.							
a: Abgeleitet aus einem negativen binomialen Regressionsmodell mit der Gesamtzahl der Ereignisse während des geplanten 52-wöchigen Behandlungszeitraums als abhängige Variable und der Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> , Raucherstatus zum <i>Screening</i> , Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i> und Anzahl der mittelschweren oder schweren Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Studieneintritt als Kovariaten. Als <i>Offset</i> -Variable wird die log-transformierte Beobachtungsdauer verwendet. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.							
b: Ermittelt anhand der Delta-Methode.							
FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Post-BD: Nach der Bronchodilatation							

Zu Woche 52 weisen in der gepoolten Population 2,0 % der Patienten im Dupilumab-Arm ein schweres Exazerbationsereignis auf im Vergleich zu 4,5 % der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-31). Somit zeigt sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die gepoolte Population als auch für die Studie NOTUS ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der



Behandlung mit Dupilumab. Für die Studie BOREAS zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

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

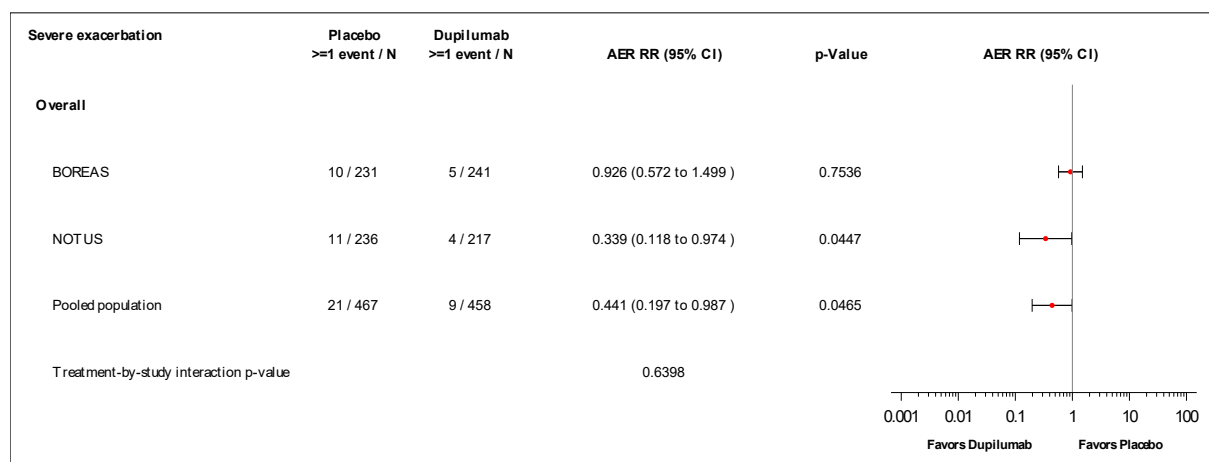


Abbildung 4-6: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Ratenverhältnis)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-6). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studie NOTUS zeigt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

**4.3.1.3.1.2.4 Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen**

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT			Placebo + med. LZT			Behandlungseffekt HR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>a</sup>	
<b>BOREAS</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	241	80 (33,2)	NE [NE; NE]	231	91 (39,4)	NE [52,7; NE]	0,77 [0,57; 1,05]; 0,0987
<b>NOTUS</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	217	61 (28,1)	NE [NE; NE]	236	84 (35,6)	NE [NE; NE]	0,68 [0,49; 0,96]; 0,0285
<b>Gepoolte Population</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	458	141 (30,8)	NE [NE; NE]	467	175 (37,5)	NE [NE; NE]	0,75 [0,60; 0,94]; 0,0117

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

Studie	Dupilumab + med. LZT			Placebo + med. LZT			Behandlungseffekt HR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>a</sup>	
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll) der ITT-Population.</p> <p>Die Variable „Zeit bis zum Ereignis“ ist definiert als (Datum des ersten Ereignisses - Randomisierungsdatum + 1). Bei Patienten, bei denen bei oder vor Visite 16 oder dem letzten Kontaktdatum oder dem Datenschnitt für den <i>Database Lock</i> kein Ereignis auftritt, wird die Zeit mit dem Datum der Visite bei Visite 16 oder dem letzten Kontaktdatum oder dem Datenschnitt für den <i>Database Lock</i> zensiert, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>b: Berechnet mittels Cox-Regression mit der Zeit bis zum ersten Ereignis als abhängige Variable und der Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i> und Anzahl der mittelschweren oder schweren Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Studieneintritt als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; Post-BD: Nach der Bronchodilatation</p>							

Die Auswertung für die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation ergibt für die gepoolte Population und für die Studie NOTUS einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-32). Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Für die Studie BOREAS zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

In den Kaplan-Meier-Plots ist die kumulative Inzidenz der mittelschweren oder schweren Exazerbationen in Abhängigkeit vom Behandlungszeitraum dargestellt (Abbildung 4-7, Abbildung 4-8, Abbildung 4-9).

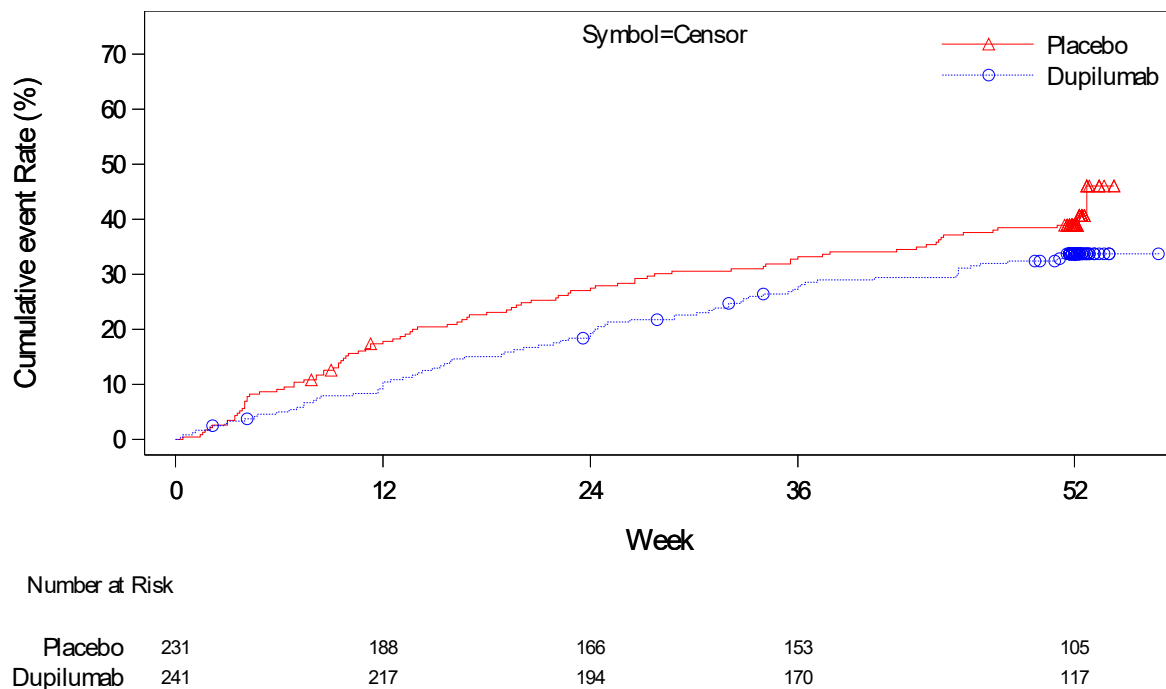
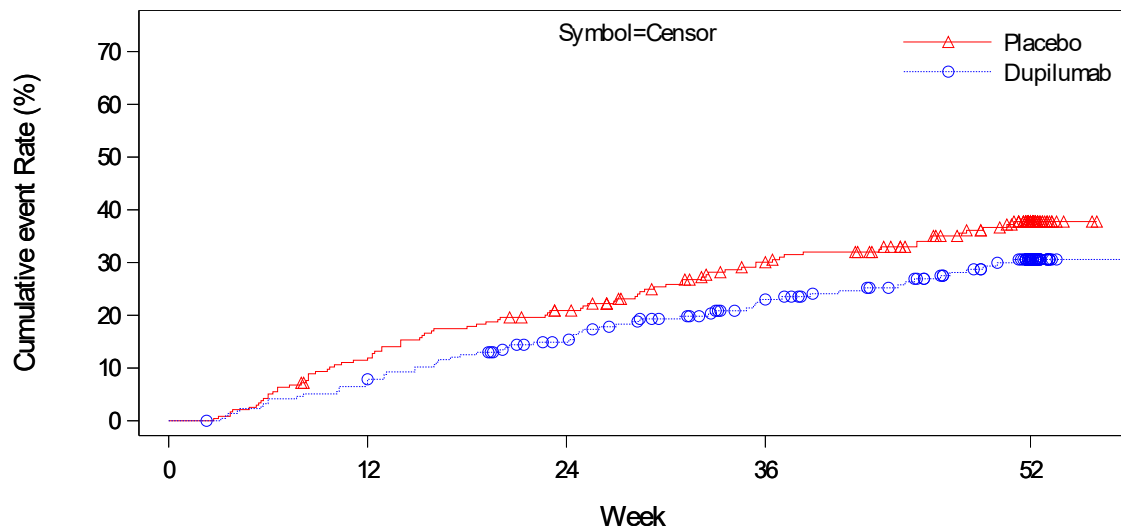


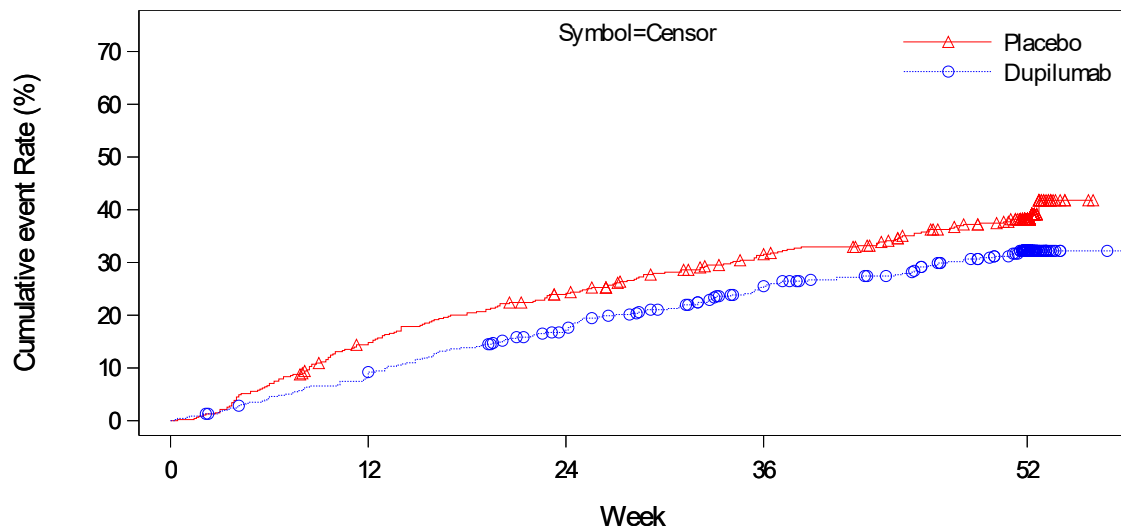
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT



Number at Risk

Placebo	236	207	181	147	82
Dupilumab	217	201	175	144	93

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT



Number at Risk

Placebo	467	395	347	300	187
Dupilumab	458	418	369	314	210

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

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.

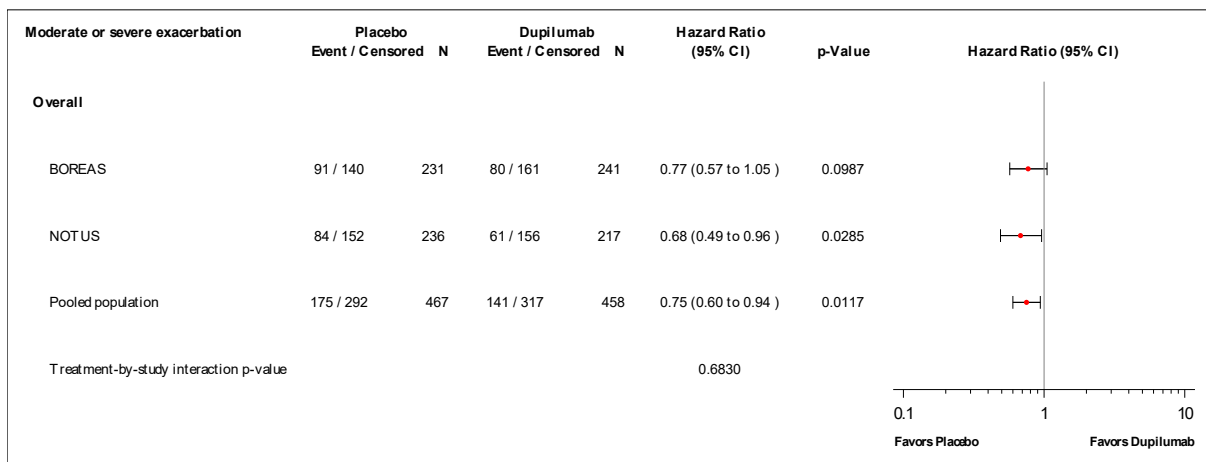


Abbildung 4-10: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (*Hazard Ratio*)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-6). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studie NOTUS zeigt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

**4.3.1.3.1.2.5 Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen**

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT			Placebo + med. LZT			Behandlungseffekt HR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>a</sup>	
<b>BOREAS</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	241	5 (2,1)	NE [NE; NE]	231	10 (4,3)	NE [NE; NE]	0,52 [0,17; 1,57]; 0,2451
<b>NOTUS</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	217	4 (1,8)	NE [NE; NE]	236	11 (4,7)	NE [NE; NE]	0,35 [0,11; 1,15]; 0,0833
<b>Gepoolte Population</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	458	9 (2,0)	NE [NE; NE]	467	21 (4,5)	NE [NE; NE]	0,45 [0,21; 0,99]; 0,0482

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

Studie	Dupilumab + med. LZT			Placebo + med. LZT			Behandlungseffekt HR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N	n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n (%)	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI] <sup>a</sup>	
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population.</p> <p>Die Variable „Zeit bis zum Ereignis“ ist definiert als (Datum des ersten Ereignisses - Randomisierungsdatum + 1). Bei Patienten, bei denen bei oder vor Visite 16 oder dem letzten Kontaktdatenum oder dem Datenschnitt für den <i>Database Lock</i> kein Ereignis auftritt, wird die Zeit mit dem Datum der Visite bei Visite 16 oder dem letzten Kontaktdatenum oder dem Datenschnitt für den <i>Database Lock</i> zensiert, je nachdem, was früher eintritt.</p> <p>a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>b: Berechnet mittels Cox-Regression mit der Zeit bis zum ersten Ereignis als abhängige Variable und der Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i> und Anzahl der mittelschweren oder schweren Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Studieneintritt als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; Post-BD: Nach der Bronchodilatation</p>							



Die Auswertung für die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation ergibt für die gepoolte Population einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-33). Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Für die Studien BOREAS und NOTUS zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

In den Kaplan-Meier-Plots ist die kumulative Inzidenz der schweren Exazerbationen in Abhängigkeit vom Behandlungszeitraum dargestellt (Abbildung 4-11, Abbildung 4-12, Abbildung 4-13).

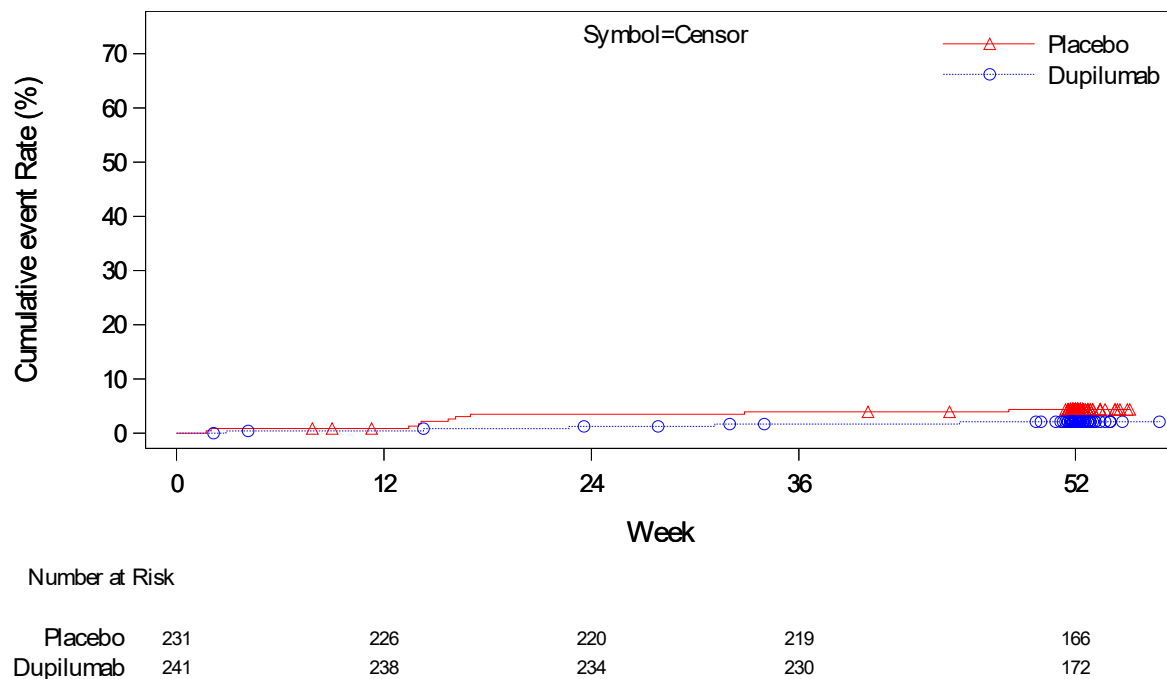
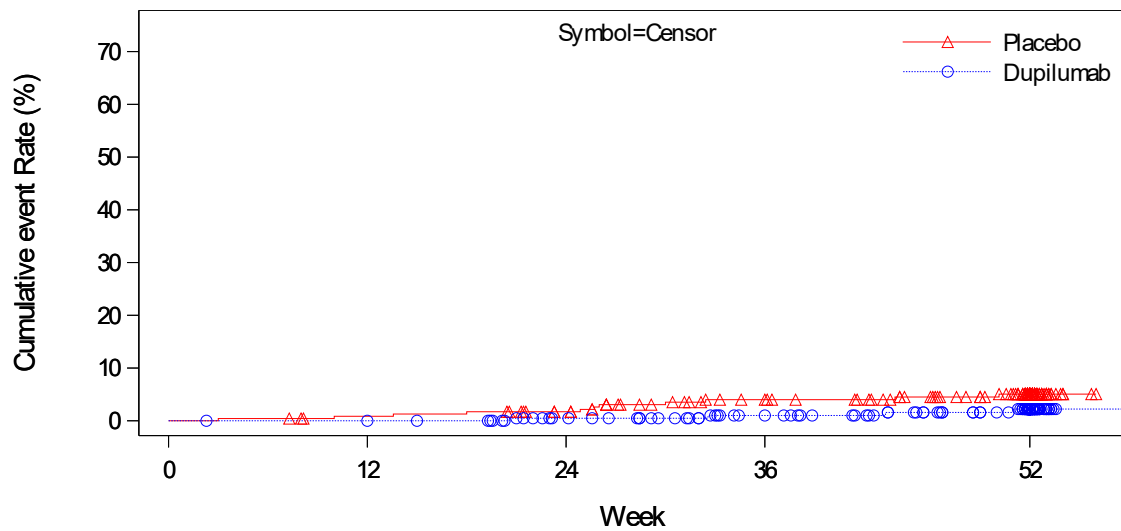


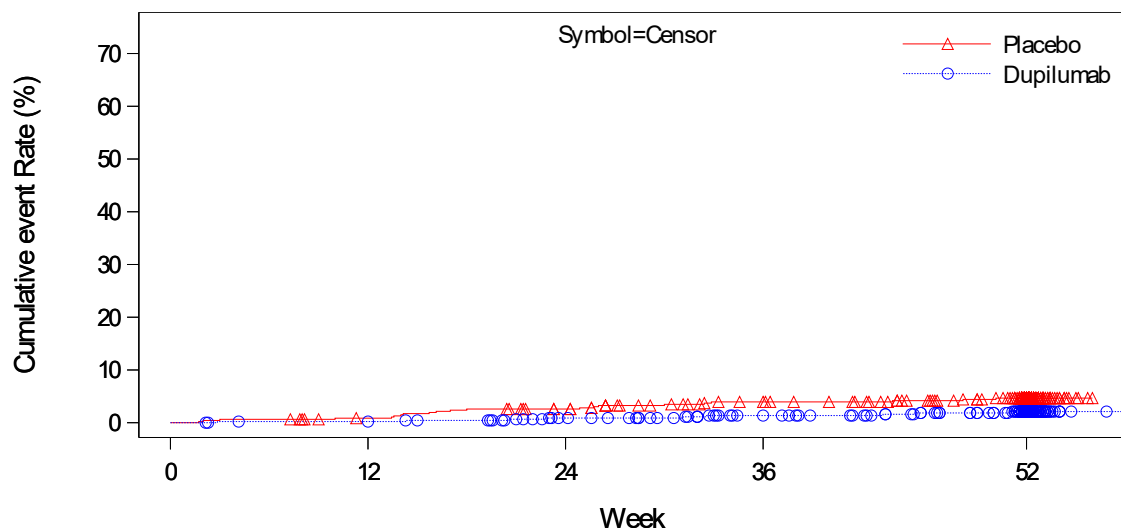
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT



Number at Risk

Placebo	236	231	222	199	134
Dupilumab	217	216	202	182	126

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT



Number at Risk

Placebo	467	457	442	418	300
Dupilumab	458	454	436	412	298

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

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.

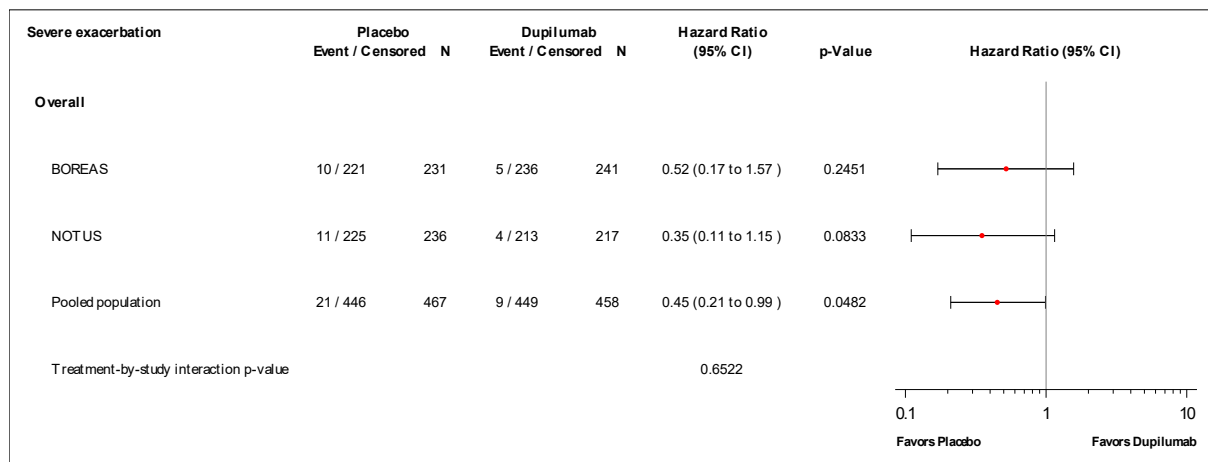


Abbildung 4-14: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hazard Ratio)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-14). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.3 Morbidität: EXACT – RCT**

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von EXACT

Studie	Operationalisierung
BOREAS	<p>Der EXACT-Fragebogen ist ein weltweit anerkanntes PRO-Instrument, welches der täglichen Erfassung von Häufigkeit, Schwere und Dauer von akuten COPD-Exazerbationen durch den Patienten dient.</p> <p>Anhand von insgesamt 14 Fragen, unterteilt in 3 Domänen und 4 Einzelfragen, beurteilt der Patient Veränderungen der Erkrankung bzw. Auswirkungen medikamentöser Maßnahmen auf die COPD-Symptomatik:</p> <p>Domänen (10 Fragen)</p> <p>Atemlosigkeit (Fragen 7-11)</p> <p>Husten und Auswurf (Fragen 2, 3)</p> <p>Thoraxsymptome (Fragen 1, 5, 6)</p> <p>Einzelfragen (4 Fragen)</p> <p>Schwierigkeiten mit dem Auswurf (Frage 4)</p> <p>Müde oder schwach (Frage 12)</p> <p>Schlafstörungen (Frage 13)</p> <p>Verängstigt oder beunruhigt (Frage 14)</p> <p>Jede Frage wird auf einer 5- oder 6-stufigen Ordinalskala beantwortet. Die Berechnung des Gesamt-Scores erfolgt über Transformation des rohen Summen-Scores (Punktwerte von 0-51) in eine lineare Intervallskala von 0-100. Ein höherer Gesamt-Score bedeutet eine höhere Symptombelastung. Zur Unterscheidung der täglich vom Patienten erfassten Symptome zwischen normaler Tagesvariabilität und tatsächlicher COPD-Exazerbation, wurde ein Exazerbationsereignis als Anstieg des EXACT-Gesamt-Scores gegenüber <i>Baseline</i> um 12 Punkte über 2 Tage bzw. um 9 Punkte über 3 Tage definiert.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse einer Teilpopulation (<math>\text{Post-BD-}\text{FEV}_1 \geq 50\%</math> vom Soll) aus den Studien BOREAS und NOTUS, sowohl auf Einzelstudien- als auch anhand einer IPD-Meta-Analyse, dargestellt. Die Analyse basiert auf den Daten der ITT-Population.</p> <p>Darstellung im Dossier:</p> <p>Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen</p>
NOTUS	Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie BOREAS beschrieben.
<p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>; PRO: <i>Patient Reported Outcome</i>; <math>\text{FEV}_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation</p>	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EXACT 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
BOREAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NOTUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention-to-Treat</i>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EXACT ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Rücklaufquoten für den EXACT lagen im gesamten Studienverlauf auf hohem Niveau und sind in Anhang 4-G aufgeführt. Die Analyse erfolgte in beiden Studien auf Basis der Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll) der ITT-Population. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EXACT als niedrig eingestuft (Tabelle 4-35).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EXACT 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 Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen

Tabelle 4-36: Ergebnisse für annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT			Placebo + med. LZT			Behandlungseffekt Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert Ratendifferenz [95 %-KI] <sup>b</sup>
	N	n (%)	Jährliche Rate <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	n (%)	Jährliche Rate <sup>a</sup> [95 %-KI]	
<b>BOREAS</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	241	80 (33,2)	0,72 [0,51; 1,02]	231	91 (39,4)	0,77 [0,55; 1,06]	0,94 [0,68; 1,30]; 0,7247 -0,04 [-0,28; 0,20]
<b>NOTUS</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	217	85 (39,2)	0,98 [0,63; 1,54]	236	87 (36,9)	1,03 [0,64; 1,65]	0,96 [0,69; 1,32]; 0,7827 -0,05 [-0,37; 0,28]
<b>Gepoolte Population</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
Woche 52	458	165 (36,0)	0,77 [0,58; 1,01]	467	178 (38,1)	0,81 [0,61; 1,06]	0,95 [0,76; 1,19]; 0,6680 -0,04 [-0,22; 0,14]
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population.</p> <p>a: Abgeleitet aus einem negativen binomialen Regressionsmodell mit der Gesamtzahl der Ereignisse während des geplanten 52-wöchigen Behandlungszeitraums als abhängige Variable und der Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i> und Anzahl der mittelschweren oder schweren Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Studieneintritt als Kovariaten. Als <i>Offset</i>-Variable wird die log-transformierte Beobachtungsdauer verwendet. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Ermittelt anhand der Delta-Methode.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Post-BD: Nach der Bronchodilatation</p>							

Zu Woche 52 weisen in der gepoolten Population 36,0 % der Patienten im Dupilumab-Arm ein Exazerbationsereignis auf im Vergleich zu 38,1 % der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-36). Sowohl für die gepoolte Population als auch für die beiden Studien BOREAS und NOTUS zeigen sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

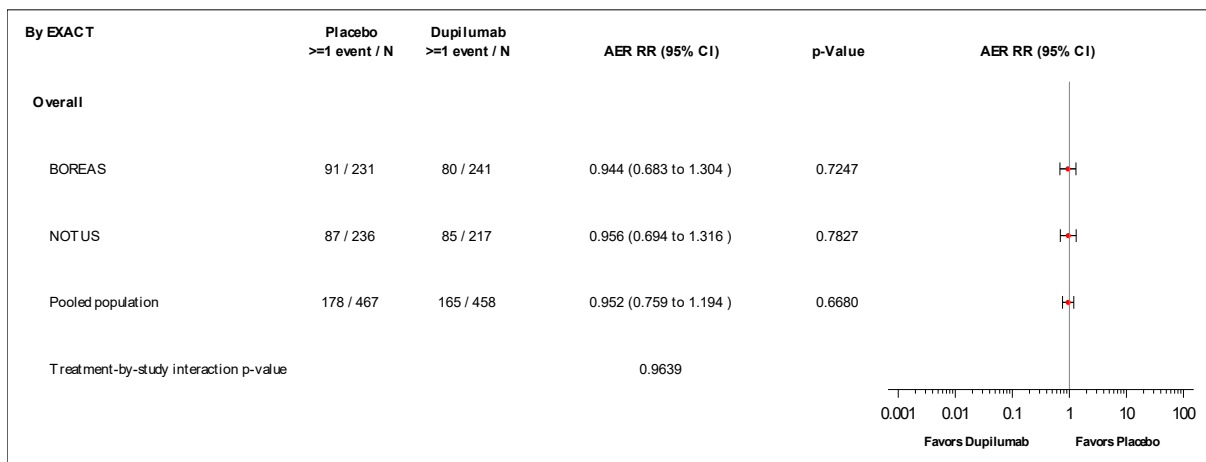


Abbildung 4-15: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Ratenverhältnis)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-4). Die Ergebnisse wären somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studien BOREAS und NOTUS zeigt die IPD-Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**4.3.1.3.1.4 Morbidität: E-RS: COPD – RCT**

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von E-RS: COPD

Studie	Operationalisierung
BOREAS	<p>Der E-RS: COPD ist Teil des EXACT-Fragebogens und misst den Schweregrad respiratorischer COPD-Symptome anhand der 3 EXACT-Domänen Atemlosigkeit, Husten und Auswurf und Thoraxsymptome. Zu den Fragen 2 und 3 der Domäne Husten und Auswurf wird die Frage 4, Schwierigkeiten mit dem Auswurf, ergänzt, sodass der E-RS-Gesamt-Score aus insgesamt 11 Fragen errechnet wird. Ein höherer Gesamt-Score bedeutet eine höhere Symptombelastung.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse einer Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50\%</math> vom Soll) aus den Studien BOREAS und NOTUS, sowohl auf Einzelstudien- als auch anhand einer IPD-Meta-Analyse, dargestellt. Die Analyse basiert auf den Daten der ITT-Population, wobei im Fall der Studie NOTUS nur die Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>Darstellung im Dossier:</p> <p>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um <math>\geq 3,35</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</p> <p>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um <math>\geq 1,85</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</p> <p>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um <math>\geq 1,15</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</p> <p>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um <math>\geq 1,05</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</p> <p>Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</p> <p>Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</p> <p>Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</p> <p>Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</p>
NOTUS	Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie BOREAS beschrieben.
<p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekunden-volumen; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation</p>	

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

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



Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für E-RS: COPD 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
BOREAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NOTUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention-to-Treat</i>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei den Studien BOREAS und NOTUS handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten für den E-RS: COPD lagen im gesamten Studienverlauf auf hohem Niveau und sind in Anhang 4-G aufgeführt. Die Analyse erfolgte in beiden Studien auf Basis der Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll) der ITT-Population, wobei im Fall der Studie NOTUS nur die Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts E-RS: COPD als niedrig eingestuft (Tabelle 4-38).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt E-RS: COPD für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

#### 4.3.1.3.1.4.1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um  $\geq 3,35$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	241	79 (32,8) / 0 (0,0)	231	49 (21,2) / 0 (0,0)	1,88 [1,21; 2,90]; 0,0048 1,47 [1,08; 1,98]; 0,0132 9,45 [1,74; 17,16]; 0,0165
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	166	44 (26,5) / 0 (0,0)	189	52 (27,5) / 0 (0,0)	0,89 [0,55; 1,46]; 0,6530 0,96 [0,69; 1,34]; 0,8291 -1,26 [-10,10; 7,58]; 0,7792
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	407	123 (30,2) / 0 (0,0)	420	101 (24,0) / 0 (0,0)	1,35 [0,98; 1,86]; 0,0689 1,18 [0,95; 1,46]; 0,1372 4,97 [-0,83; 10,77]; 0,0932
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV <sub>1</sub> $\geq$ 50 % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.					
a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten.					
b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> , der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i> -Werte als Kovariaten eingingen. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.					
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i> ; FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 52 erreichen in der Studie BOREAS 32,8 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung um  $\geq 3,35$  Punkte im E-RS: COPD-Gesamt-Score im Vergleich zu 21,2 % der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-39). Somit zeigt sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit für die Studie BOREAS ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Dupilumab. Für die gepoolte Population zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Dupilumab. Für die Studie NOTUS zeigen sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

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

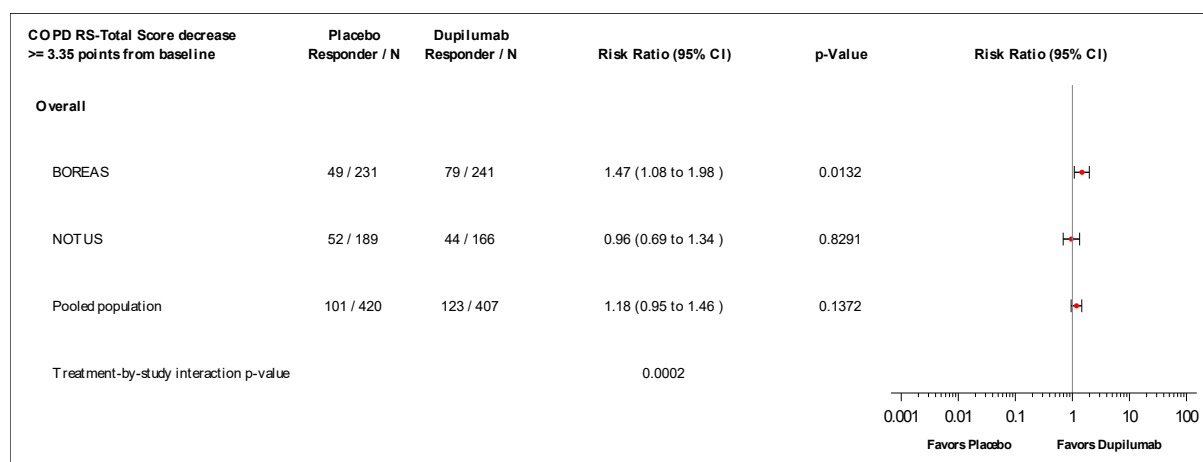


Abbildung 4-16: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um  $\geq 3,35$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um  $\geq 3,35$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert eine heterogene Datenlage bei entgegengerichteten Effekten (siehe Abbildung 4-4). Die Ergebnisse sind somit nicht geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Es werden die Ergebnisse der einzelnen Studien betrachtet.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.4.2 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um  $\geq 1,85$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	241	74 (30,7) / 0 (0,0)	231	38 (16,5) / 0 (0,0)	2,29 [1,45; 3,63]; 0,0004 1,77 [1,25; 2,49]; 0,0013 13,47 [5,50; 21,43]; 0,0010
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	166	50 (30,1) / 0 (0,0)	189	49 (25,9) / 0 (0,0)	1,20 [0,74; 1,93]; 0,4583 1,16 [0,84; 1,62]; 0,3639 4,27 [-4,77; 13,30]; 0,3534
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	407	124 (30,5) / 0 (0,0)	420	87 (20,7) / 0 (0,0)	1,70 [1,22; 2,35]; 0,0015 1,43 [1,13; 1,80]; 0,0026 9,49 [3,56; 15,43]; 0,0018
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV <sub>1</sub> $\geq$ 50 % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.					
a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten.					
b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> , der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i> -Werte als Kovariaten eingingen. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.					
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i> ; FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 52 erreichen in der Studie BOREAS 30,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung um  $\geq 1,85$  Punkte in E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit im Vergleich zu 16,5 % der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-40). Somit zeigt sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit für die Studie BOREAS ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber dem Kontrollarm, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Dupilumab. Für die gepoolte Population zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab. Darüber hinaus ergibt die Auswertung für die Studie NOTUS einen numerischen Vorteil.

*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.*

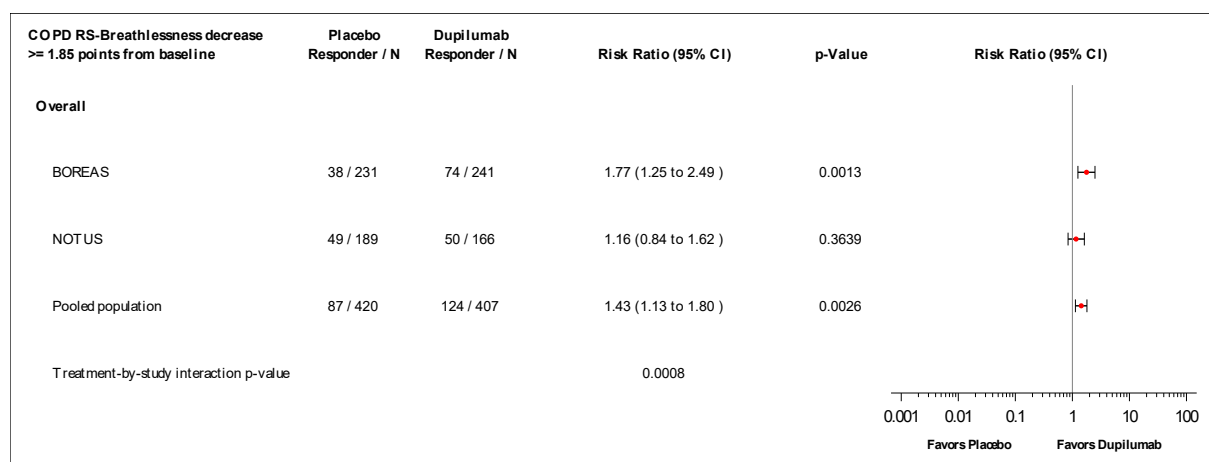


Abbildung 4-17: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um  $\geq 1,85$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um  $\geq 1,85$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert bei gleichgerichteten Effekten eine heterogene Datenlage (siehe Abbildung 4-4). Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse sind somit nicht geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Es werden die Ergebnisse der einzelnen Studien betrachtet. Die Effekte der Studien BOREAS und NOTUS sind gleichgerichtet zum Vorteil von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.4.3 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um  $\geq 1,15$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll)</b>					
Woche 52	241	59 (24,5) / 0 (0,0)	231	45 (19,5) / 0 (0,0)	1,36 [0,87; 2,15]; 0,1817 1,25 [0,89; 1,75]; 0,1903 3,65 [-3,44; 10,75]; 0,3119
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll)</b>					
Woche 52	166	37 (22,3) / 0 (0,0)	189	44 (23,3) / 0 (0,0)	0,84 [0,49; 1,42]; 0,5103 0,86 [0,60; 1,25]; 0,4359 -0,77 [-9,45; 7,91]; 0,8620
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll)</b>					
Woche 52	407	96 (23,6) / 0 (0,0)	420	89 (21,2) / 0 (0,0)	1,11 [0,79; 1,56]; 0,5366 1,05 [0,82; 1,35]; 0,6968 1,48 [-3,92; 6,89]; 0,5902

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.</p> <p>a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten.</p> <p>b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i>-Werte als Kovariate eingingen. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Zu Woche 52 weisen in der gepoolten Population 23,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine numerische Verbesserung um  $\geq 1,15$  Punkte in E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf auf im Vergleich zu 21,2 % der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-41). Darüber hinaus ergibt die Auswertung für die Studie BOREAS ebenfalls einen numerischen Vorteil zugunsten von Dupilumab. Sowohl für die gepoolte Population als auch für die beiden Studien BOREAS und NOTUS zeigen sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

*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.*

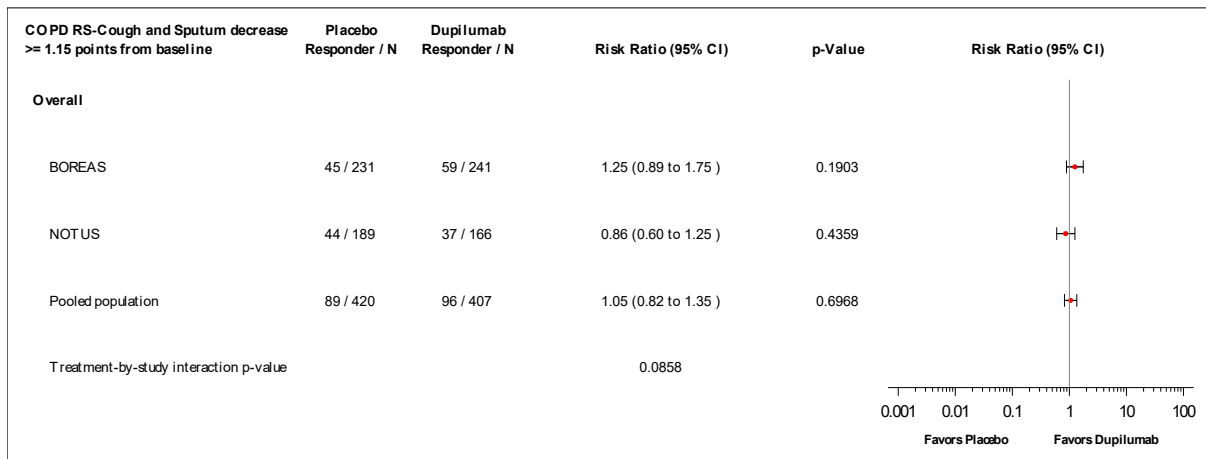


Abbildung 4-18: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um  $\geq 1,15$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um  $\geq 1,15$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert eine homogene Datenlage mit entgegengerichteten Effekten (siehe Abbildung 4-18). Die Ergebnisse wären somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studien BOREAS und NOTUS zeigt die IPD-Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.



#### 4.3.1.3.1.4.4 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um  $\geq 1,05$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
Woche 52	241	69 (28,6) / 0 (0,0)	231	50 (21,6) / 0 (0,0)	1,47 [0,94; 2,29]; 0,0903 1,26 [0,93; 1,70]; 0,1370 5,43 [-2,28; 13,15]; 0,1668
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
Woche 52	166	40 (24,1) / 0 (0,0)	189	51 (27,0) / 0 (0,0)	0,78 [0,47; 1,30]; 0,3336 0,91 [0,65; 1,28]; 0,5869 -4,22 [-13,58; 5,14]; 0,3762
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
Woche 52	407	109 (26,8) / 0 (0,0)	420	101 (24,0) / 0 (0,0)	1,11 [0,80; 1,55]; 0,5355 1,04 [0,83; 1,30]; 0,7361 1,38 [-4,42; 7,17]; 0,6411
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV <sub>1</sub> $\geq 50$ % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.					
a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten.					
b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> , der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i> -Werte als Kovariaten eingingen. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.					
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i> ; FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					

Zu Woche 52 weisen in der gepoolten Population 26,8 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine numerische Verbesserung um  $\geq 1,05$  Punkte in E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome auf im Vergleich zu 24,0 % der Patienten im Kontrollarm (Tabelle 4-42). Darüber hinaus ergibt

die Auswertung für die Studie BOREAS ebenfalls einen numerischen Vorteil zugunsten von Dupilumab. Sowohl für die gepoolte Population als auch für die beiden Studien BOREAS und NOTUS zeigen sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

*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.*

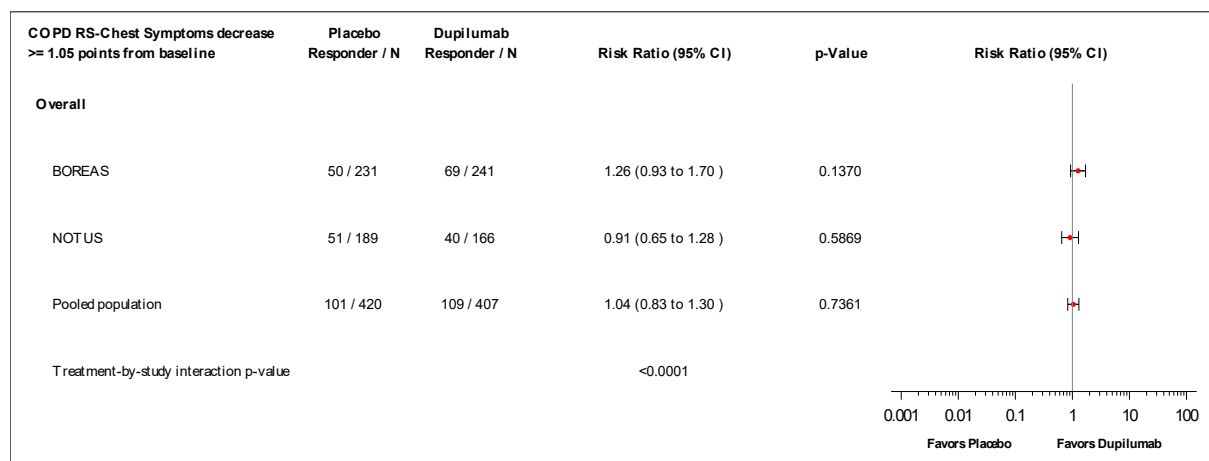


Abbildung 4-19: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um  $\geq 1,05$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um  $\geq 1,05$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert eine heterogene Datenlage bei entgegengerichteten Effekten (siehe Abbildung 4-19). Die Ergebnisse sind somit nicht geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studien BOREAS und NOTUS zeigt die IPD-Meta-Analyse jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

**4.3.1.3.1.4.5 Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert**

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>BOREAS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	238	11,96 (7,61)	201	-2,82 (5,73)	-2,49 (0,34)	230	11,82 (6,68)	192	-1,45 (4,48)	-1,36 (0,34)	-1,13 [-2,04; -0,22] 0,0154	-0,24 [-0,43; -0,05]
<b>NOTUS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	165	12,77 (6,45)	127	-2,77 (5,61)	-2,74 (0,42)	187	12,32 (6,80)	151	-2,28 (5,09)	-2,34 (0,39)	-0,40 [-1,49; 0,69] 0,4724	-0,08 [-0,31; 0,15]
<b>Gepoolte Population</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	403	12,29 (7,16)	328	-2,80 (5,67)	-2,56 (0,27)	417	12,05 (6,73)	343	-1,81 (4,77)	-1,72 (0,26)	-0,84 [-1,53; -0,14] 0,0182	-0,17 [-0,32; -0,03]

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

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50\%</math> vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender <i>Baseline</i>-Wert und Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EOT: <i>End of Treatment</i>; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Die Auswertung für die Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores gegenüber dem *Baseline*-Wert ergibt nach 52-wöchiger Behandlung sowohl für die Studie BOREAS als auch für die gepoolte Population einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie (Tabelle 4-43). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' *g* schließt das Intervall [-0,2; 0,2] jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann. Für die Studie NOTUS ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4-G. Wie in Abbildung 4-20 bis Abbildung 4-22 zu sehen, zeigt sich in den Studien BOREAS und NOTUS sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des Schweregrades der respiratorischen COPD-Symptome erhoben mittels E-RS: COPD-Gesamt-Score. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores im Dupilumab-Arm ab.

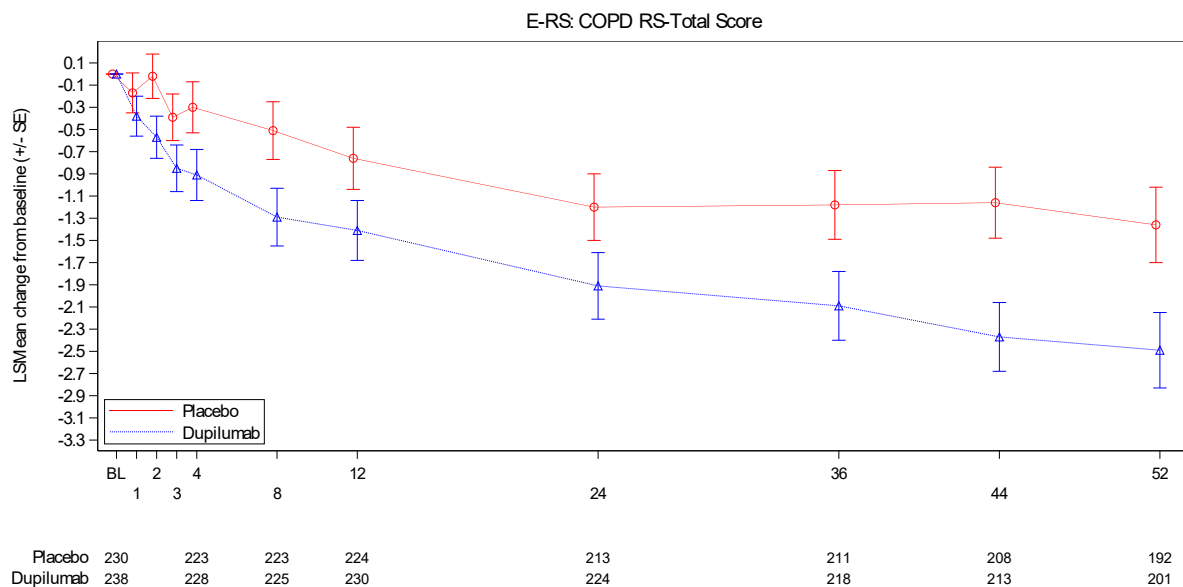


Abbildung 4-20: Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

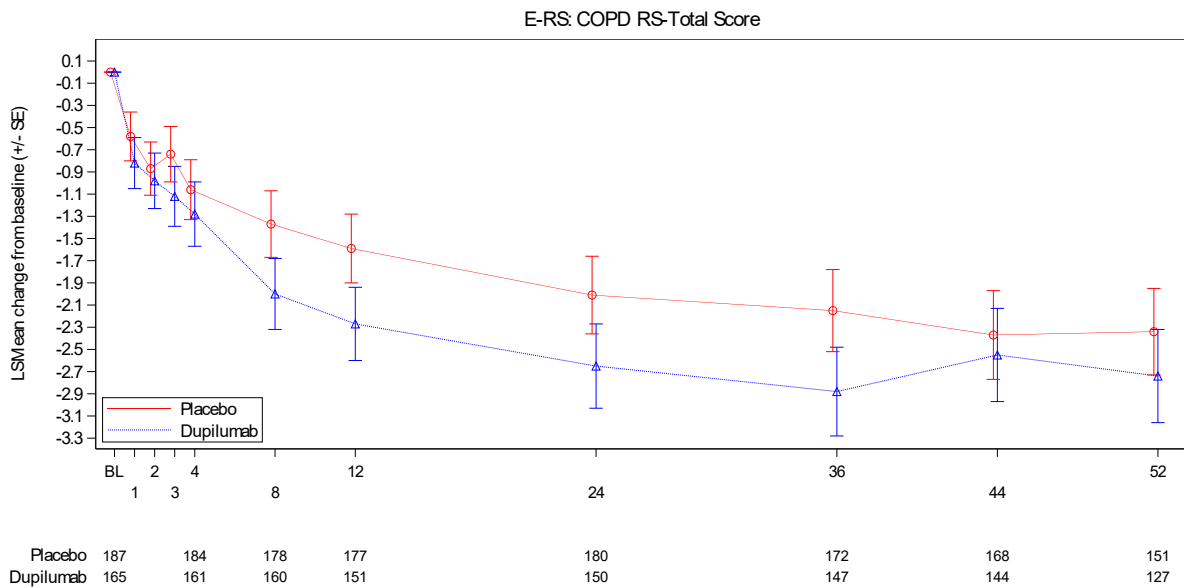


Abbildung 4-21: Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

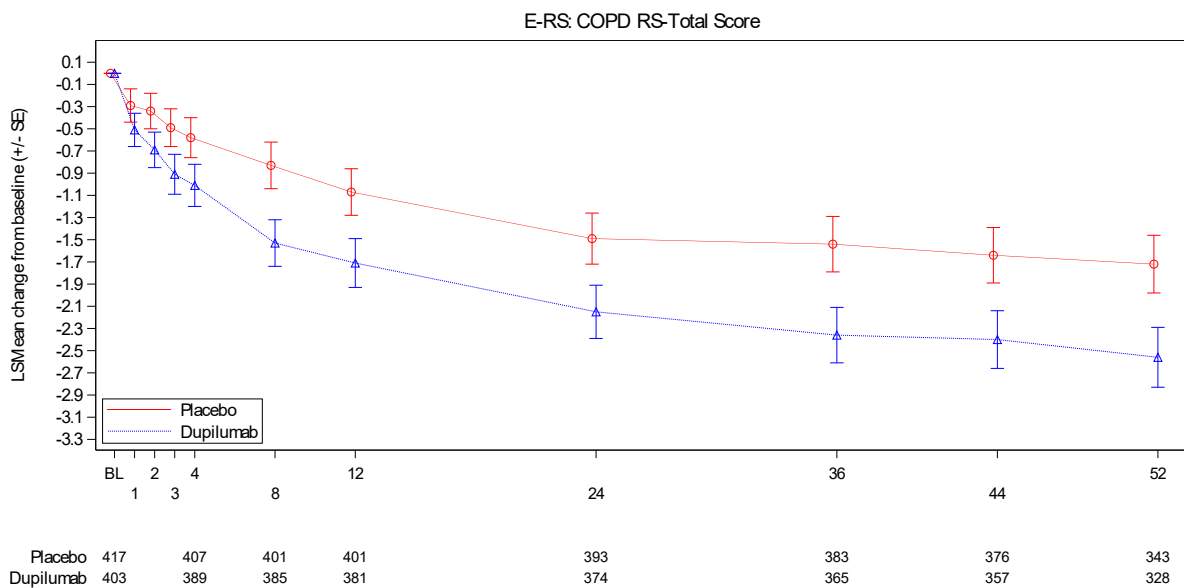


Abbildung 4-22: Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

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.

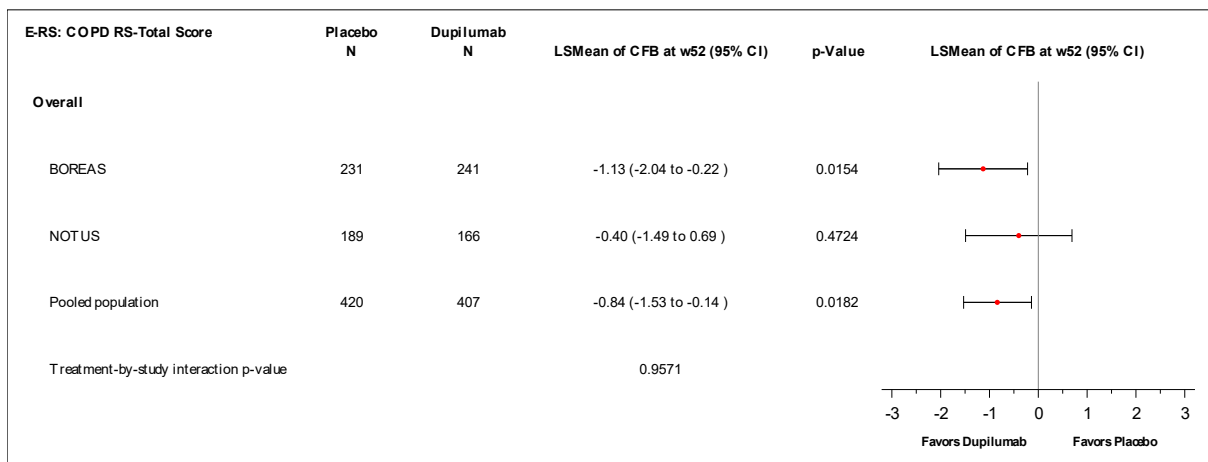


Abbildung 4-23: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

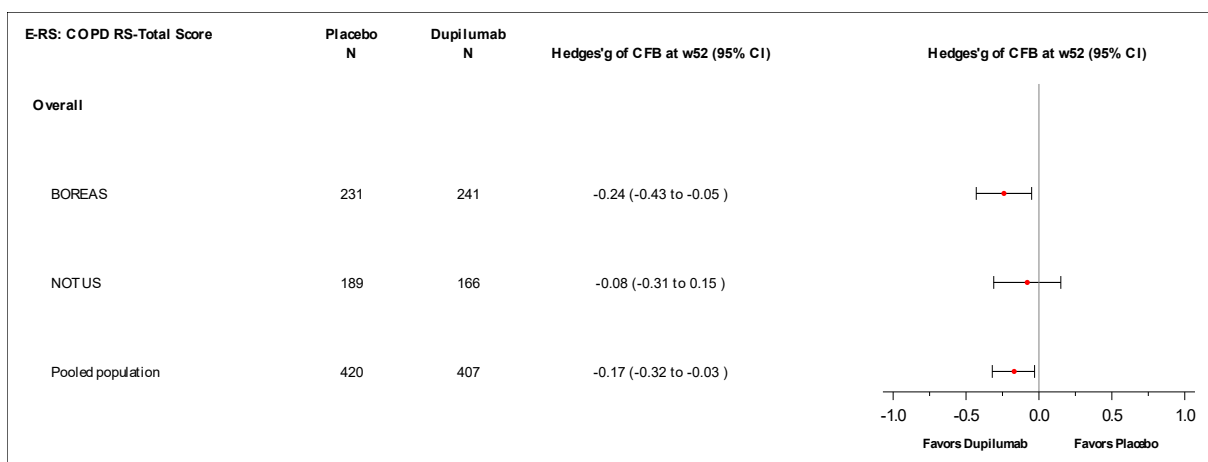


Abbildung 4-24: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-23 und Abbildung 4-24). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studie BOREAS ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges'  $g$  schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.



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

**4.3.1.3.1.4.6 Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert**

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>BOREAS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	238	5,79 (3,89)	201	-1,37 (3,04)	-1,18 (0,18)	230	5,65 (3,45)	192	-0,50 (2,42)	-0,52 (0,19)	-0,66 [-1,16; -0,17] 0,0086	-0,26 [-0,45; -0,07]
<b>NOTUS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	165	6,12 (3,28)	127	-1,29 (2,83)	-1,23 (0,22)	187	6,04 (3,64)	151	-0,98 (2,62)	-0,97 (0,20)	-0,26 [-0,83; 0,30] 0,3590	-0,11 [-0,34; 0,12]
<b>Gepoolte Population</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	403	5,93 (3,65)	328	-1,34 (2,96)	-1,20 (0,14)	417	5,82 (3,54)	343	-0,71 (2,52)	-0,69 (0,14)	-0,51 [-0,88; -0,14] 0,0071	-0,20 [-0,34; -0,05]

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

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50\%</math> vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender <i>Baseline</i>-Wert und Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EOT: <i>End of Treatment</i>; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Die Auswertung für die Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit gegenüber dem *Baseline*-Wert ergibt nach 52-wöchiger Behandlung sowohl für die Studie BOREAS als auch für die gepoolte Population einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie (Tabelle 4-44). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann. Für die Studie NOTUS ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4-G. Wie in Abbildung 4-25 bis Abbildung 4-27 zu sehen, zeigt sich in den Studien BOREAS und NOTUS sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des Schweregrades der Atemlosigkeit erhoben mittels E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit im Dupilumab-Arm ab.

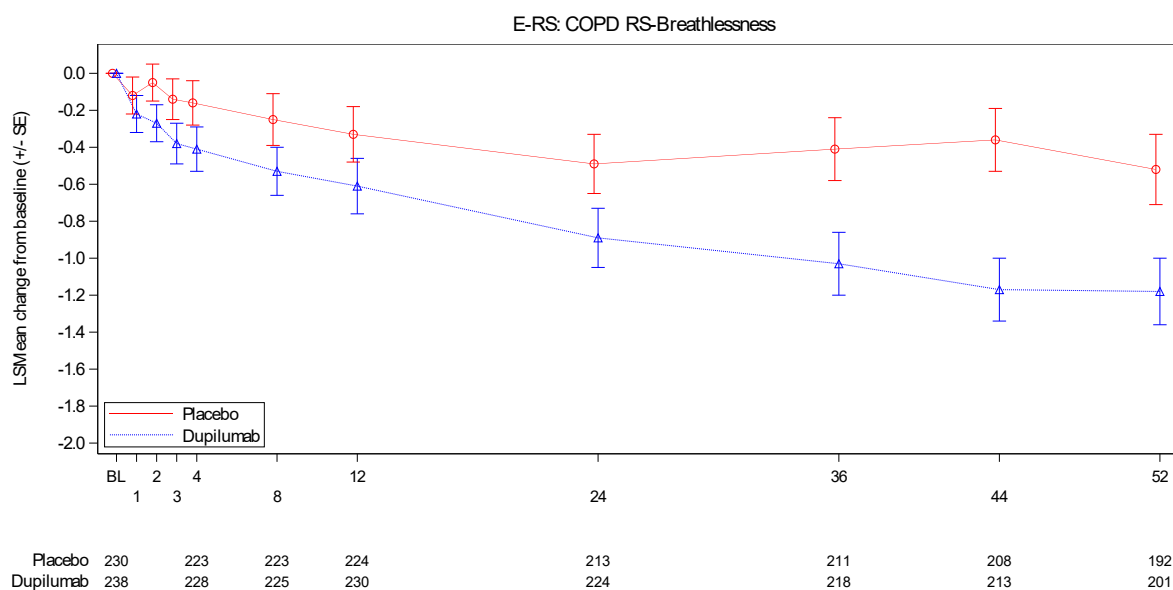


Abbildung 4-25: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

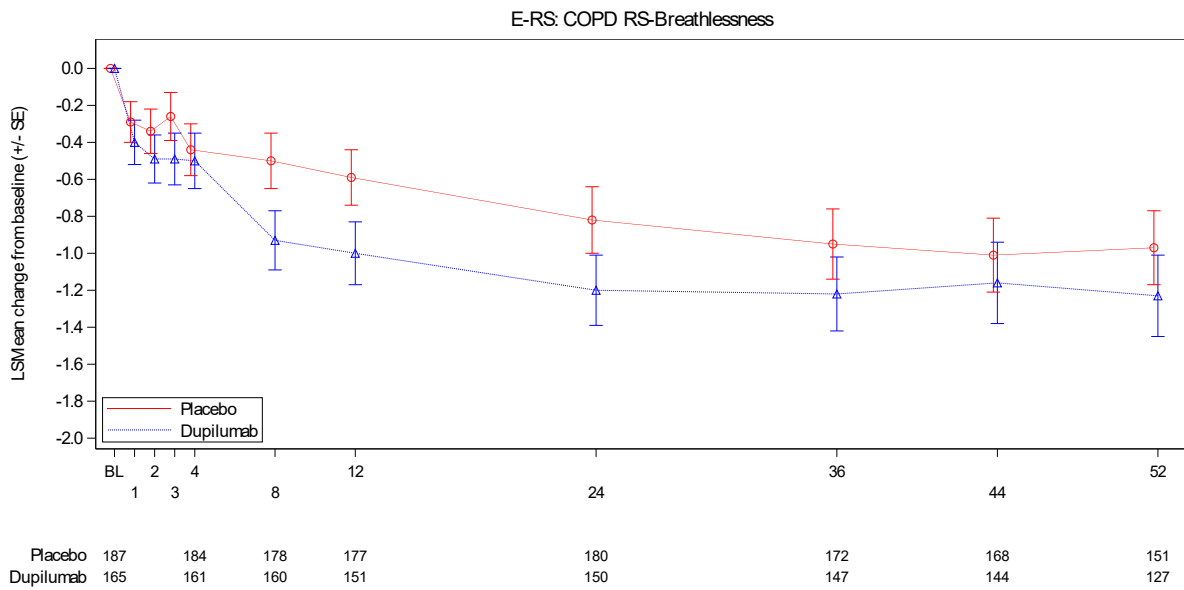


Abbildung 4-26: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

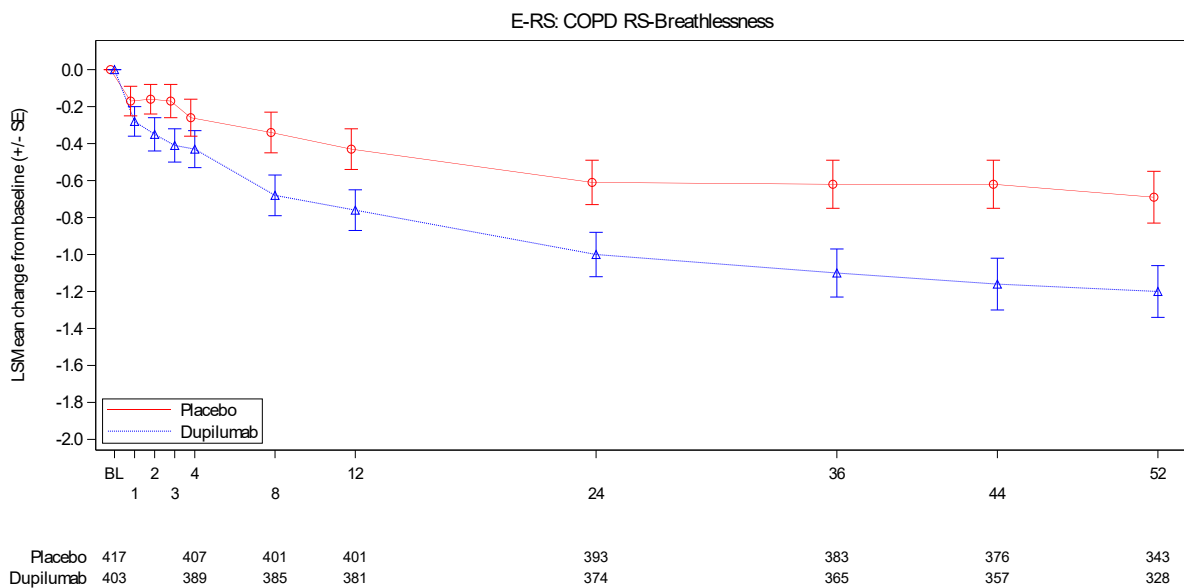


Abbildung 4-27: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

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

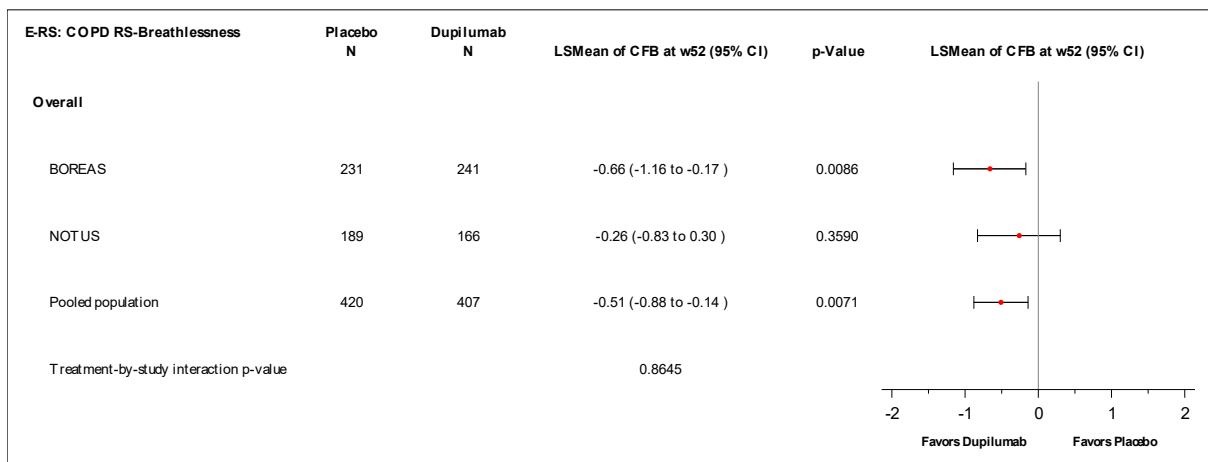


Abbildung 4-28: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

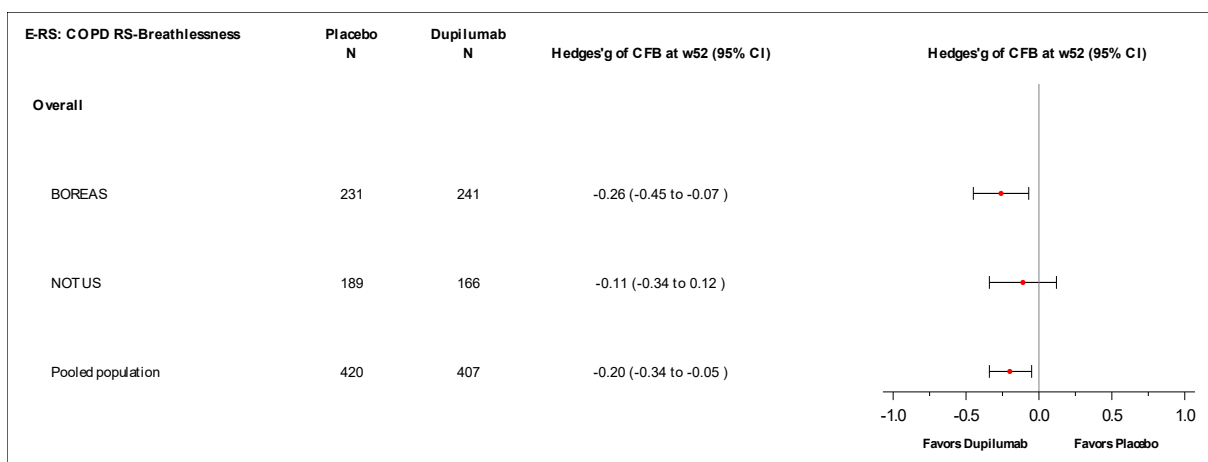


Abbildung 4-29: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-28 und Abbildung 4-29). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studie BOREAS ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges'  $g$  schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

**4.3.1.3.1.4.7 Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert**

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>BOREAS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	238	3,22 (1,94)	201	-0,70 (1,52)	-0,64 (0,09)	230	3,32 (1,69)	192	-0,51 (1,30)	-0,44 (0,09)	-0,20 [-0,45; 0,05] 0,1226	-0,15 [-0,34; 0,04]
<b>NOTUS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	165	3,39 (1,69)	127	-0,74 (1,63)	-0,73 (0,12)	187	3,19 (1,64)	151	-0,58 (1,62)	-0,62 (0,12)	-0,11 [-0,43; 0,22] 0,5144	-0,08 [-0,31; 0,15]
<b>Gepoolte Population</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	403	3,29 (1,84)	328	-0,71 (1,56)	-0,66 (0,08)	417	3,26 (1,67)	343	-0,54 (1,45)	-0,49 (0,08)	-0,17 [-0,37; 0,03] 0,0948	-0,12 [-0,26; 0,02]

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

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50\%</math> vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender <i>Baseline</i>-Wert und Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EOT: <i>End of Treatment</i>; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												



Die Auswertung für die Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf gegenüber dem *Baseline*-Wert ergibt nach 52-wöchiger Behandlung sowohl für die Studien BOREAS und NOTUS als auch für die gepoolte Population der beiden Studien einen numerischen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie (Tabelle 4-45). Zu diesem Zeitpunkt besteht jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4-G. Wie in Abbildung 4-30 bis Abbildung 4-32 zu sehen, zeigt sich in den Studien BOREAS und NOTUS sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des Schweregrades des Hustens und Auswurfs erhoben mittels E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf im Dupilumab-Arm ab.

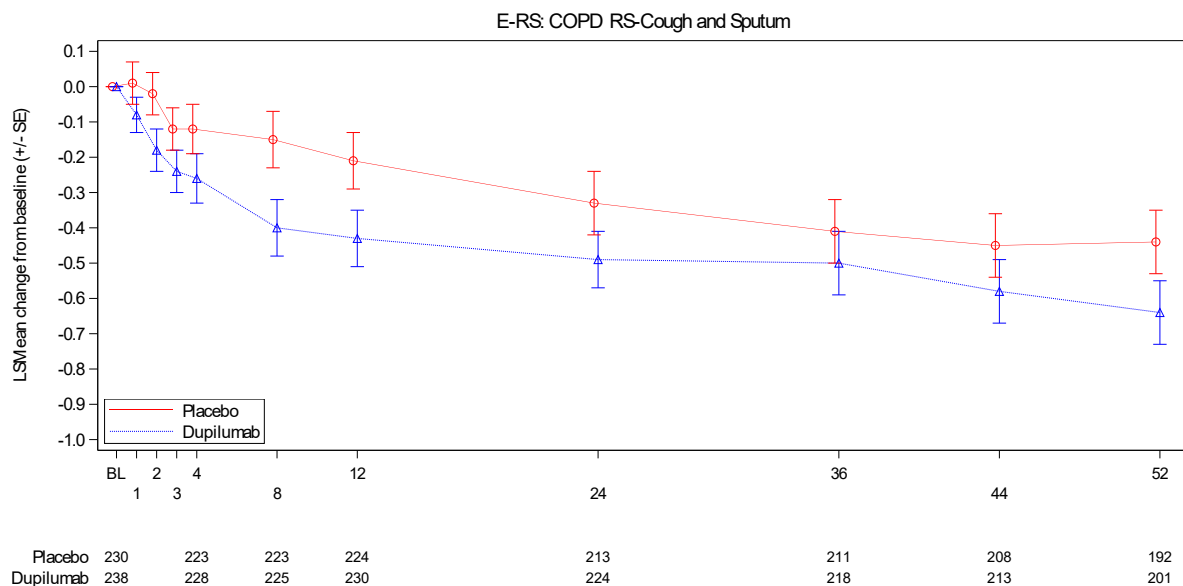


Abbildung 4-30: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

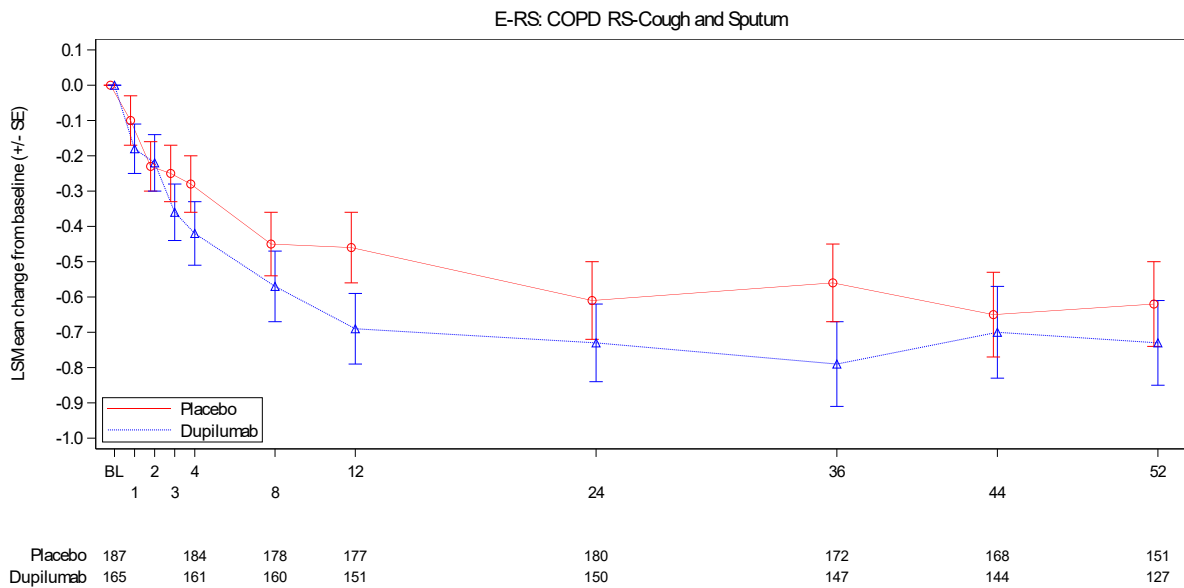


Abbildung 4-31: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

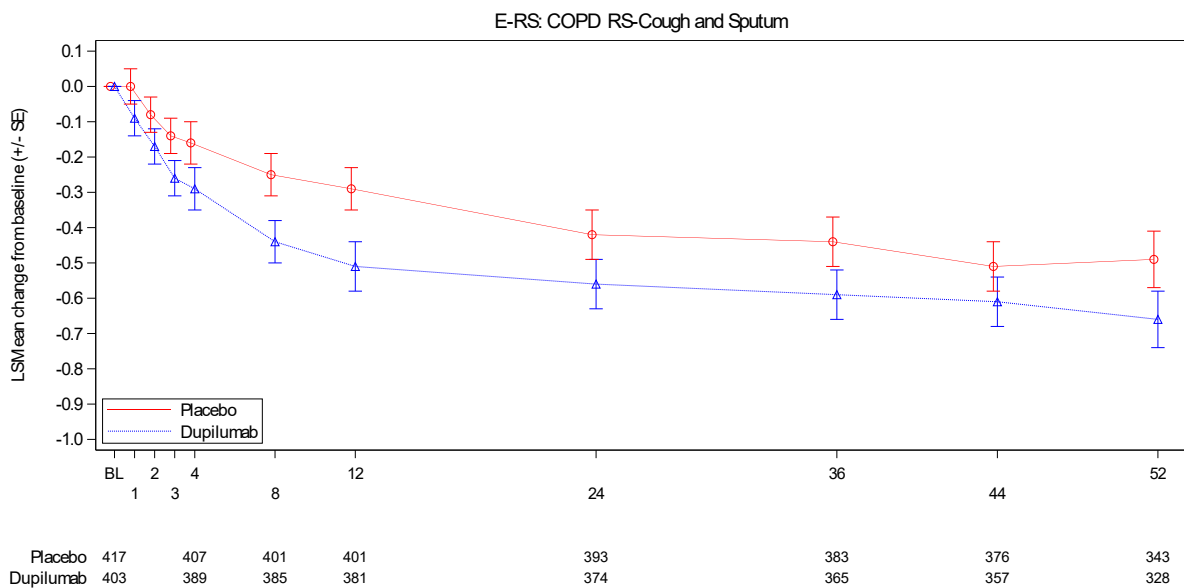


Abbildung 4-32: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

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.

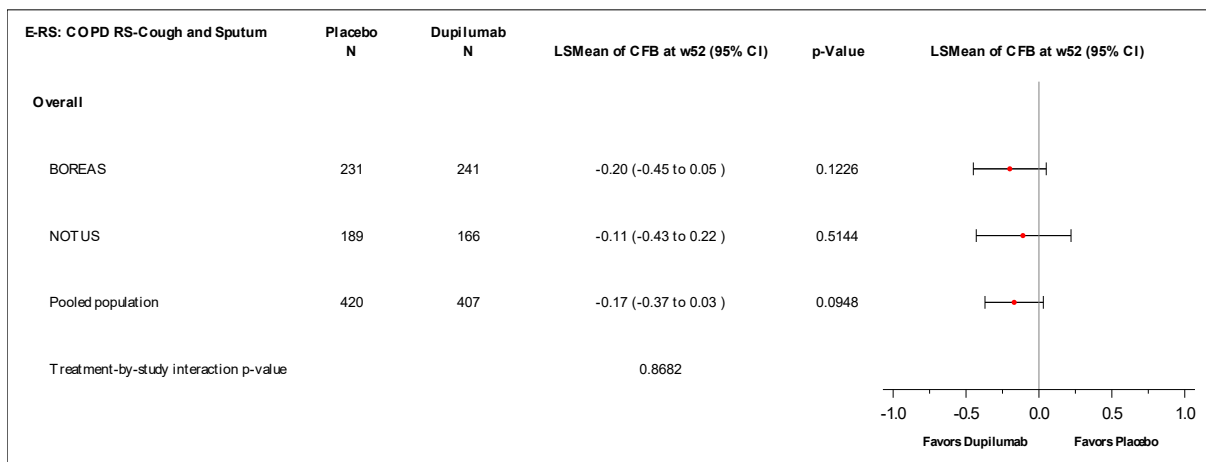


Abbildung 4-33: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

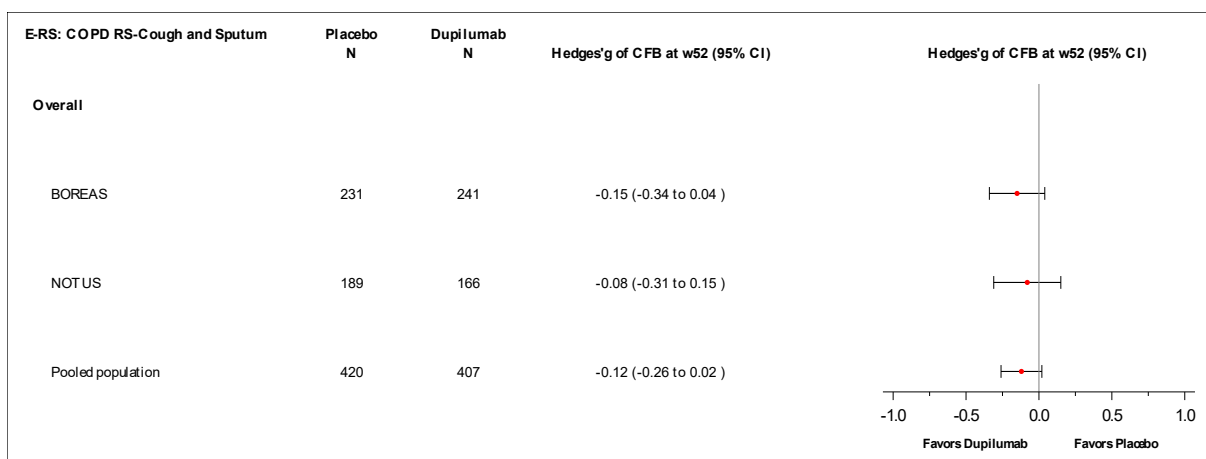


Abbildung 4-34: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-33 und Abbildung 4-34). Die Ergebnisse wären somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studien BOREAS und NOTUS ergibt die IPD-Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

**4.3.1.3.1.4.8 Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert**

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>BOREAS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	238	2,95 (2,38)	201	-0,75 (1,74)	-0,65 (0,10)	230	2,86 (2,11)	192	-0,44 (1,46)	-0,41 (0,11)	-0,25 [-0,53; 0,03] 0,0815	-0,17 [-0,36; 0,02]
<b>NOTUS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	165	3,27 (1,99)	127	-0,74 (1,79)	-0,76 (0,13)	187	3,08 (2,06)	151	-0,71 (1,63)	-0,76 (0,12)	0,00 [-0,35; 0,35] 0,9920	0,00 [-0,23; 0,23]
<b>Gepoolte Population</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	403	3,08 (2,23)	328	-0,75 (1,76)	-0,69 (0,08)	417	2,96 (2,09)	343	-0,56 (1,54)	-0,55 (0,08)	-0,14 [-0,36; 0,08] 0,2139	-0,09 [-0,23; 0,05]

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

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50\%</math> vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender <i>Baseline</i>-Wert und Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EOT: <i>End of Treatment</i>; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Die Auswertung für die Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome gegenüber dem *Baseline*-Wert ergibt nach 52-wöchiger Behandlung sowohl für die Studie BOREAS als auch für die gepoolte Population der beiden Studien einen numerischen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie (Tabelle 4-46). Zu diesem Zeitpunkt besteht jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4-G. Wie in Abbildung 4-35 bis Abbildung 4-37 zu sehen, zeigt sich in den Studien BOREAS und NOTUS sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion des Schweregrades der Thoraxsymptome erhoben mittels E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome. Im Studienverlauf zeichnet sich für die Studie BOREAS und für die gepoolte Population eine stärkere Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome im Dupilumab-Arm ab. Für die Studie NOTUS ist die Reduktion in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

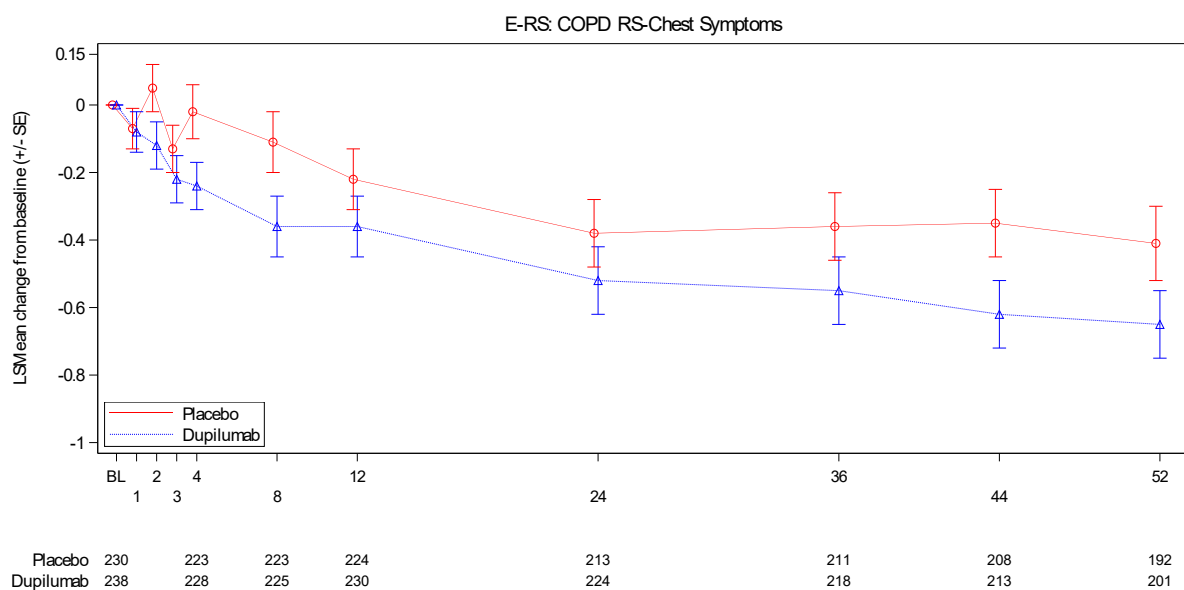


Abbildung 4-35: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

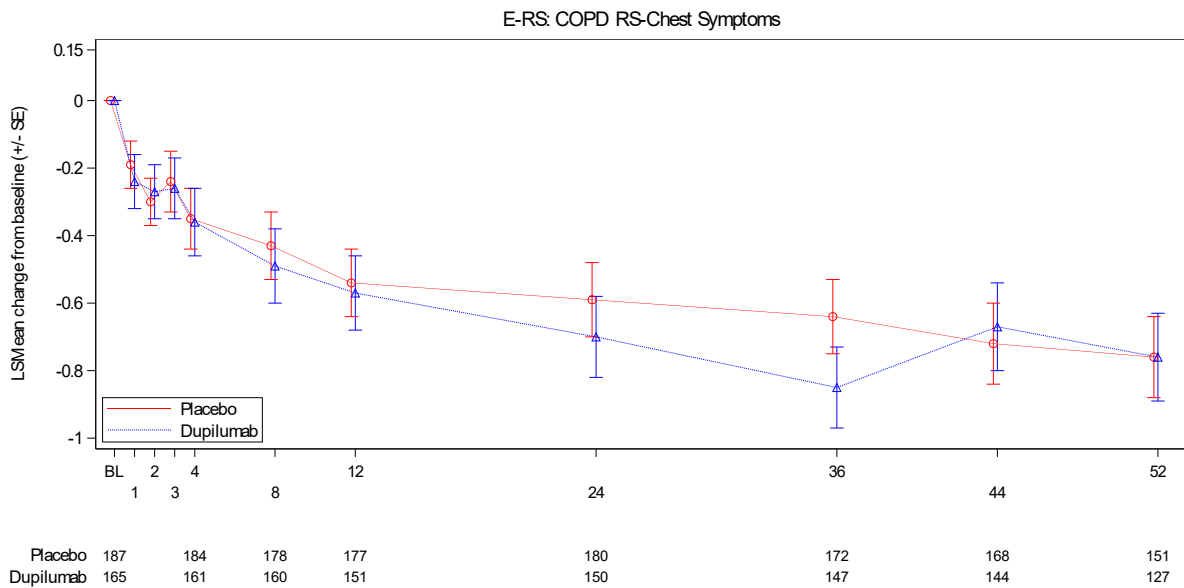


Abbildung 4-36: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

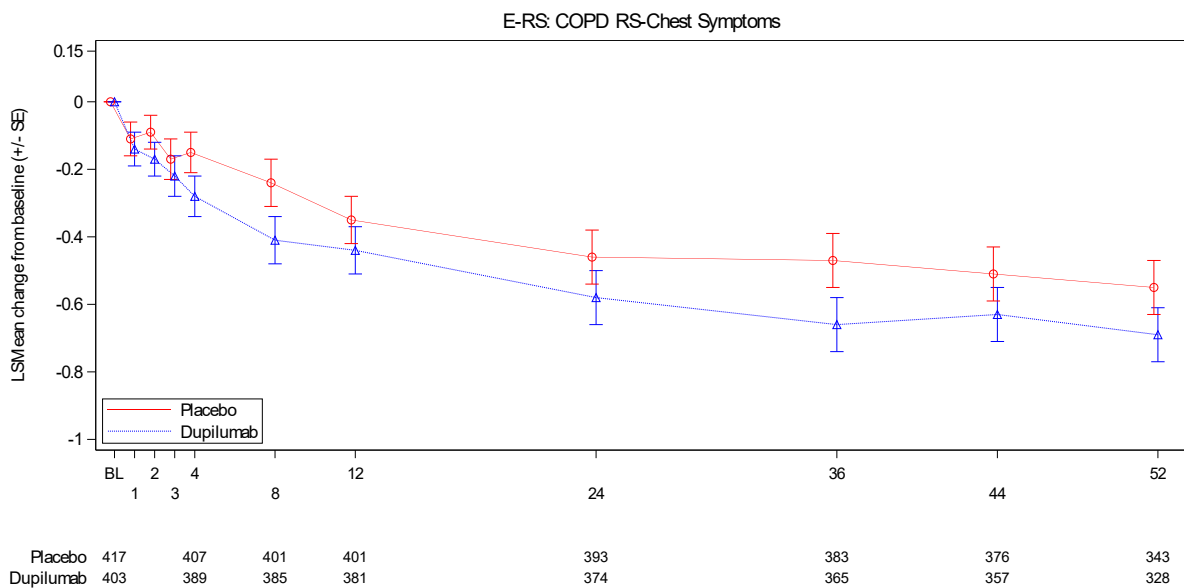


Abbildung 4-37: Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT



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.

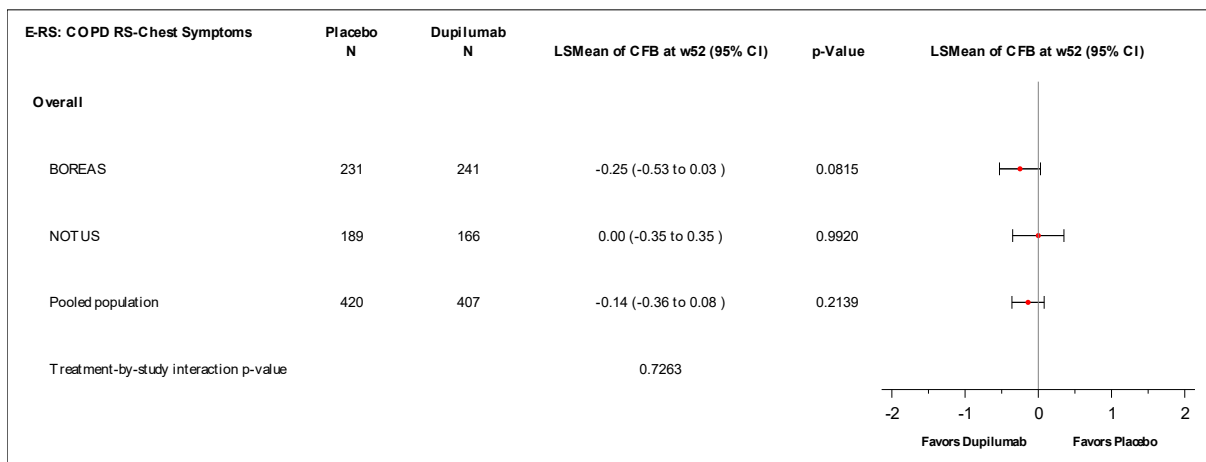


Abbildung 4-38: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

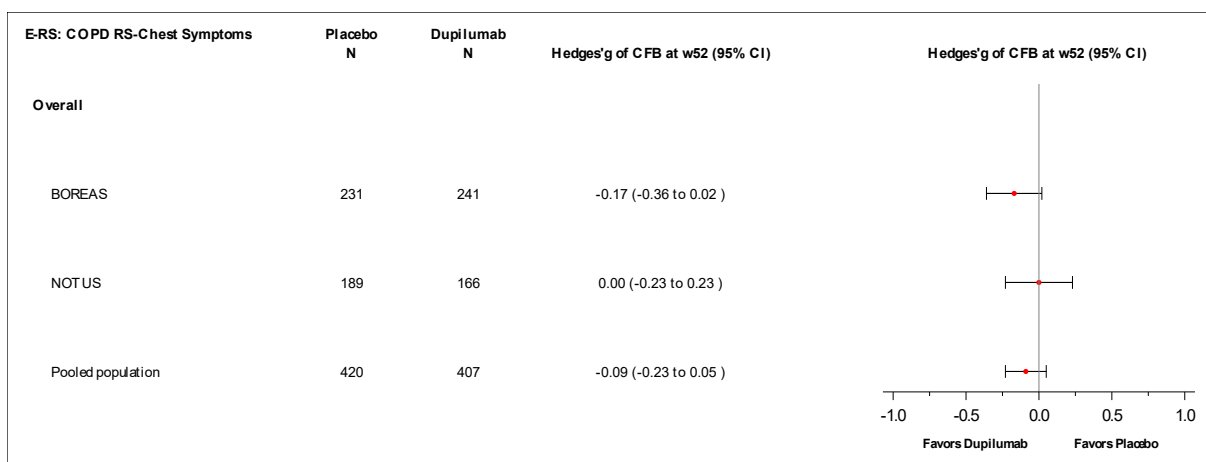


Abbildung 4-39: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-38 und Abbildung 4-39). Die Ergebnisse wären somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studien BOREAS und NOTUS ergibt die IPD-Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.5 Morbidität: Prä-/Post-BD-FEV<sub>1</sub> – RCT

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Prä-/Post-BD-FEV<sub>1</sub>

Studie	Operationalisierung
BOREAS	<p>Der Anteil des FEV<sub>1</sub> vom vorhergesagten Normwert beschreibt die Lungenfunktion. Ermittelt wird das FEV<sub>1</sub> wird mit Hilfe eines Spirometers. Dazu müssen die Patienten in ein Mundstück aus voller Lunge schnell ausatmen. Gemessen wird die Luftmenge (in Litern), die in der ersten Sekunde ausgeatmet wird.</p> <p>Die Messung des FEV<sub>1</sub> erfolgte zu jeder Studienvisite gemäß den Richtlinien der ERS bzw. der ATS.</p> <p>Für das vor der Bronchodilatation gemessene FEV<sub>1</sub>, wird die Spirometrie nach einer Auswaschphase entsprechend der Wirkungsdauer der Bronchodilatoren durchgeführt, d. h. Anwendung der letzten Dosis des jeweiligen Bronchodilatators vor der spirometrischen Untersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Salbutamol/Albuterol oder Levosalbutamol/Levalbuterol mindestens 6 Stunden</li> <li>• LABA mindestens 12 Stunden (ultra-lang wirkende LABA wie Vilanterol mindestens 24 Stunden)</li> <li>• Ipratropium mindestens 8 Stunden</li> <li>• LAMA mindestens 24 Stunden</li> <li>• Wenn die Spirometrie sowohl vor als auch nach dem Bronchodilatator beurteilt wird, sollte die spirometrische Untersuchung nach dem Bronchodilatator in Übereinstimmung mit dem Wirkmechanismus des Mittels erfolgen (z. B. 30 Minuten bei Albuterol oder einem anderen SABA).</li> </ul> <p>Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse einer Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) aus den Studien BOREAS und NOTUS, sowohl auf Einzelstudien- als auch anhand einer IPD-Meta-Analyse, dargestellt. Die Analyse basiert auf den Daten der ITT-Population, wobei im Fall der Studie NOTUS nur die Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>Darstellung im Dossier:</p> <p>Veränderung des Prä-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert  Veränderung des Post-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</p>

Studie	Operationalisierung
NOTUS	Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie BOREAS beschrieben.
ATS: American Thoracic Society; ERS: European Respiratory Society; FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; IPD: Individual Patient Data; ITT: Intention-to-Treat; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; SABA: Kurzwirksamer Beta-2-Agonist	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Prä-/Post-BD-FEV<sub>1</sub> 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
NOTUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Prä-/Post-BD-FEV<sub>1</sub> ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte in beiden Studien auf Basis der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq$  50 % vom Soll) der ITT-Population. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Prä-/Post-BD-FEV<sub>1</sub> als niedrig eingestuft (Tabelle 4-48).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Bode Index Score 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

**4.3.1.3.1.5.1 Veränderung des Prä-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert**

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Veränderung des Prä-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>BOREAS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	240	1,54 (0,44)	224	0,11 (0,32)	0,11 (0,02)	231	1,60 (0,45)	217	0,03 (0,29)	0,04 (0,02)	0,08 [0,02; 0,13] 0,0069	0,23 [0,06; 0,40]
<b>NOTUS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	166	1,67 (0,47)	150	0,11 (0,33)	0,12 (0,03)	189	1,71 (0,43)	174	0,05 (0,39)	0,04 (0,03)	0,08 [0,00; 0,15] 0,0429	0,21 [0,01; 0,40]
<b>Gepoolte Population</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	406	1,60 (0,45)	374	0,11 (0,32)	0,11 (0,02)	420	1,65 (0,44)	391	0,04 (0,34)	0,03 (0,02)	0,07 [0,03; 0,12] 0,0012	0,20 [0,08; 0,32]

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

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50\%</math> vom Soll) der ITT-Population. Es wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender <i>Baseline</i>-Wert, Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite, Alter, Geschlecht und Größe als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Die Auswertung für die Veränderung des Prä-BD- $FEV_1$  gegenüber dem *Baseline*-Wert ergibt nach 52-wöchiger Behandlung sowohl für die Studien BOREAS und NOTUS als auch für die gepoolte Population einen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie (Tabelle 4-49). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges'  $g$  schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4-G. Wie in Abbildung 4-40 bis Abbildung 4-42 zu sehen, zeigt sich in den Studien BOREAS und NOTUS sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung des Prä-BD- $FEV_1$ . Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des Prä-BD- $FEV_1$  im Dupilumab-Arm ab.

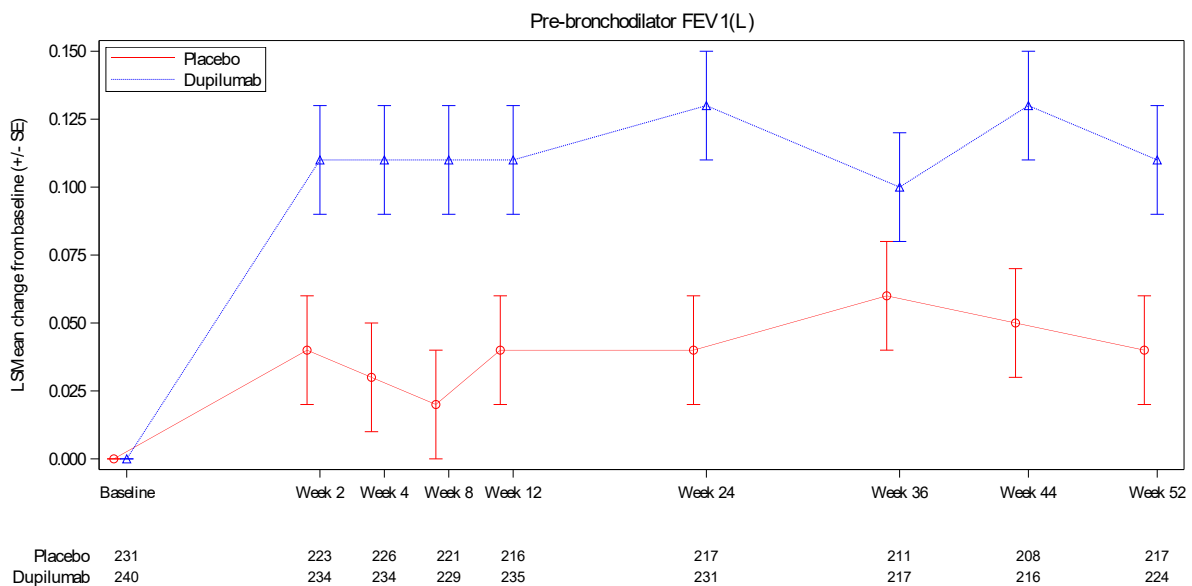


Abbildung 4-40: Veränderung des Prä-BD- $FEV_1$  gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [ $Post-BD-FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

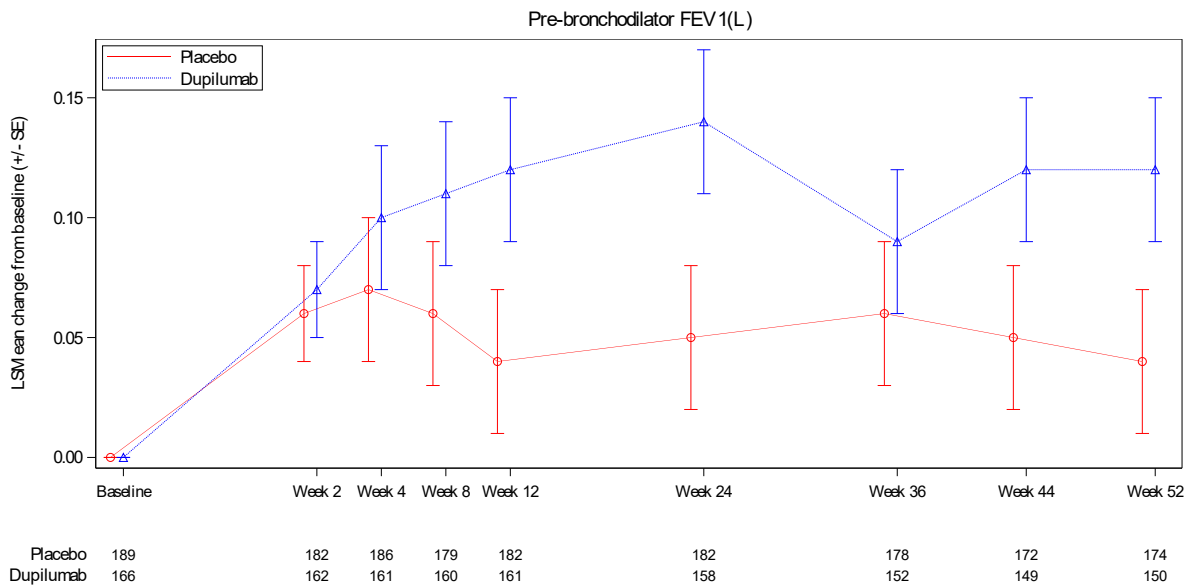


Abbildung 4-41: Veränderung des Prä-BD-FEV<sub>1</sub> gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

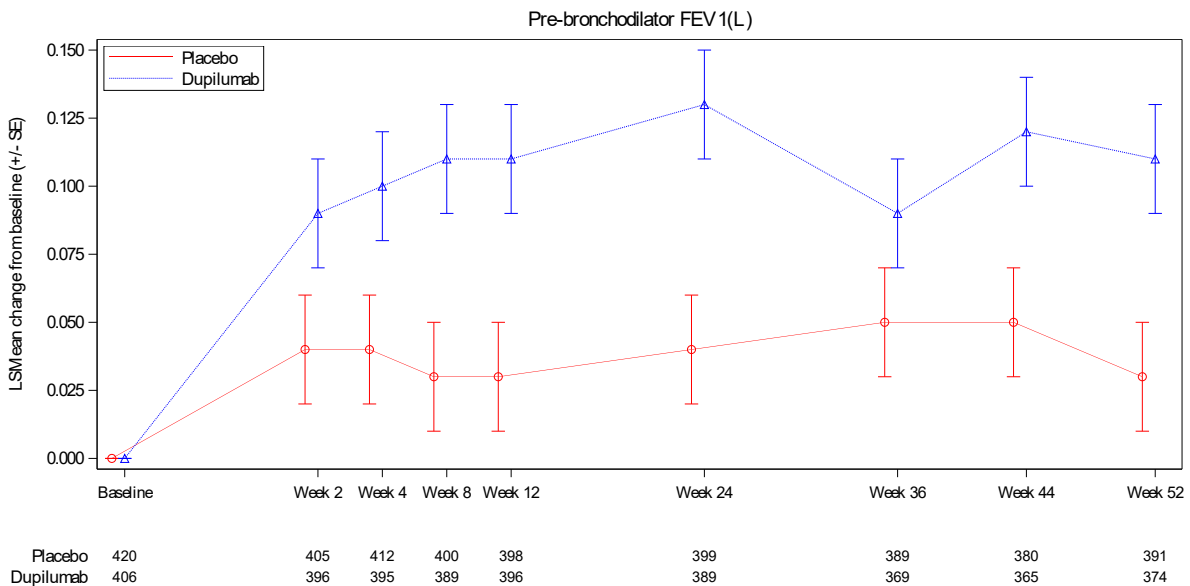


Abbildung 4-42: Veränderung des Prä-BD-FEV<sub>1</sub> gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

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.

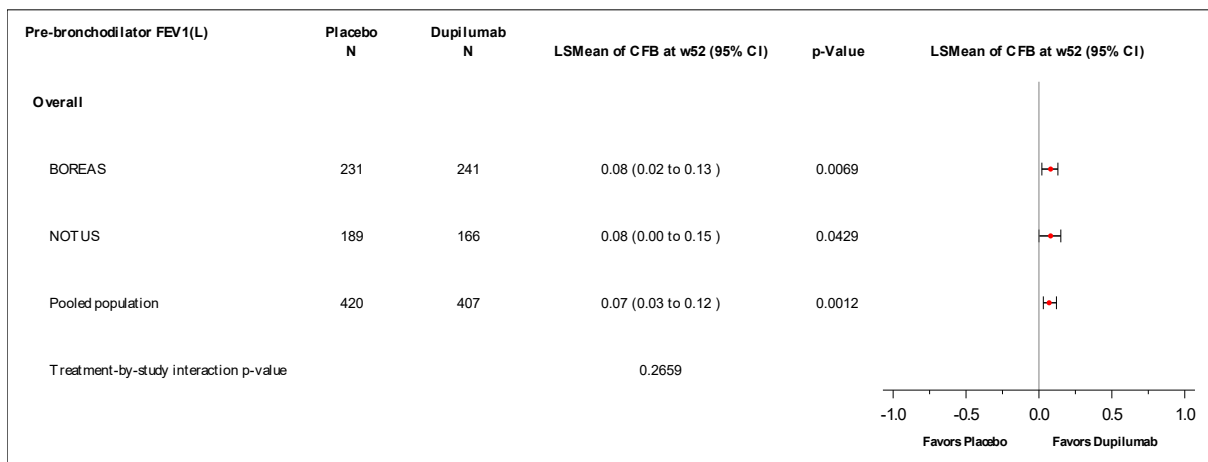


Abbildung 4-43: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des Prä-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

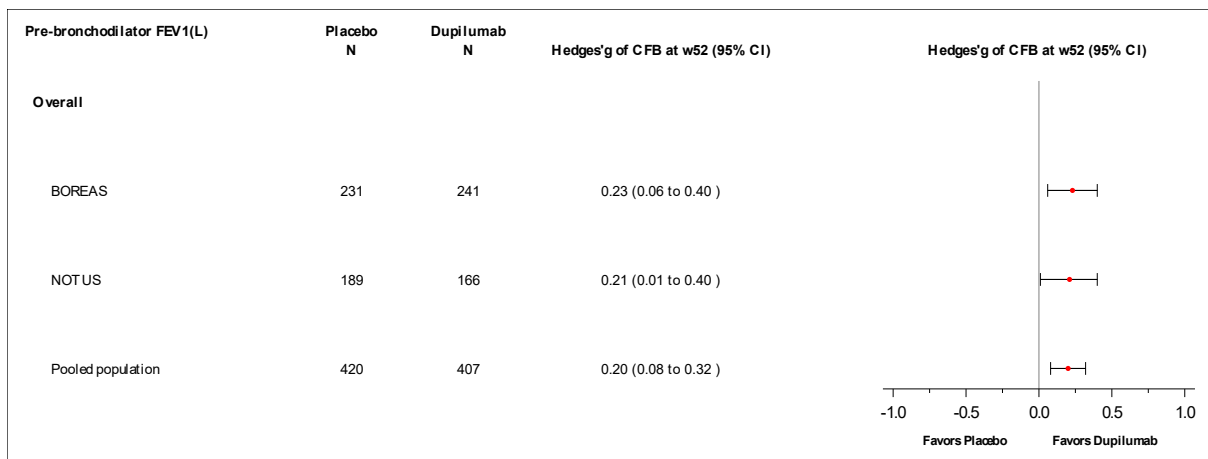


Abbildung 4-44: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des Prä-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)



Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die Veränderung des Prä-BD- $FEV_1$  zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-43 und Abbildung 4-44). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studien BOREAS und NOTUS ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges'  $g$  schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

**4.3.1.3.1.5.2 Veränderung des Post-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert**

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Veränderung des Post-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>BOREAS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	241	1,66 (0,43)	223	0,08 (0,32)	0,09 (0,02)	231	1,71 (0,45)	214	0,01 (0,27)	0,02 (0,02)	0,07 [0,02; 0,13] 0,0105	0,22 [0,05; 0,38]
<b>NOTUS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	166	1,77 (0,45)	150	0,12 (0,33)	0,12 (0,03)	189	1,81 (0,43)	171	0,06 (0,38)	0,05 (0,03)	0,07 [-0,00; 0,14] 0,0624	0,19 [-0,01; 0,39]
<b>Gepoolte Population</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	407	1,71 (0,44)	373	0,10 (0,33)	0,10 (0,02)	420	1,76 (0,44)	385	0,03 (0,32)	0,03 (0,02)	0,07 [0,02; 0,11] 0,0028	0,18 [0,06; 0,30]

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

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll) der ITT-Population. Es wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender <i>Baseline</i>-Wert, Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite, Alter, Geschlecht und Größe als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Die Auswertung für die Veränderung des Post-BD- $FEV_1$  gegenüber dem *Baseline*-Wert ergibt nach 52-wöchiger Behandlung sowohl für die Studie BOREAS als auch für die gepoolte Population einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie (Tabelle 4-50). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann. Für die Studie NOTUS ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4-G. Wie in Abbildung 4-45 bis Abbildung 4-47 zu sehen, zeigt sich in den Studien BOREAS und NOTUS sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung des Post-BD- $FEV_1$ . Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des Post-BD- $FEV_1$  im Dupilumab-Arm ab.

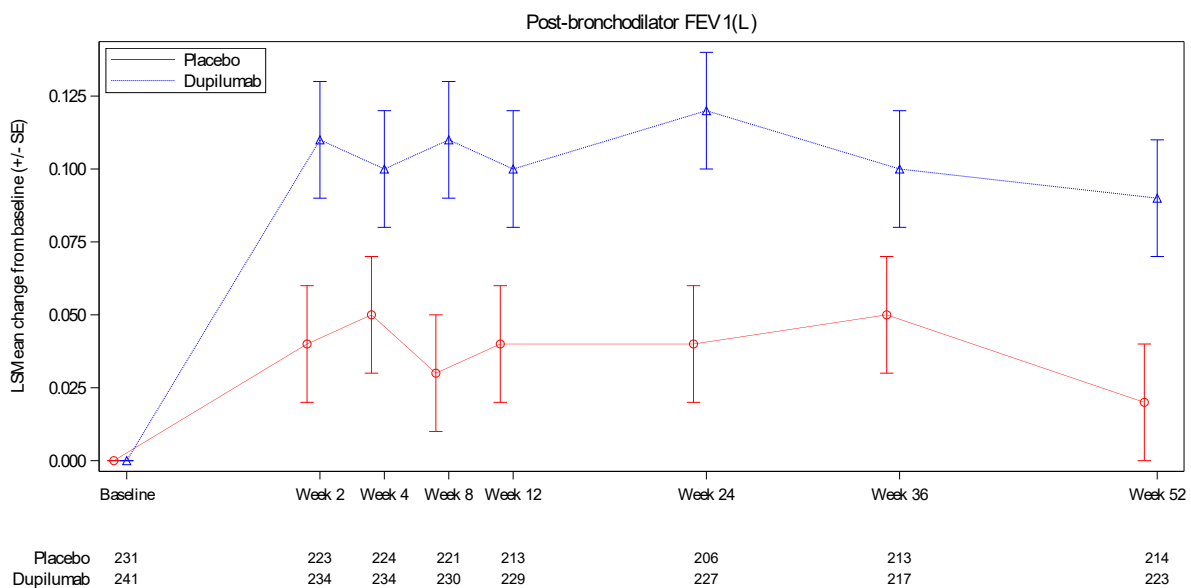


Abbildung 4-45: Veränderung des Post-BD- $FEV_1$  gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

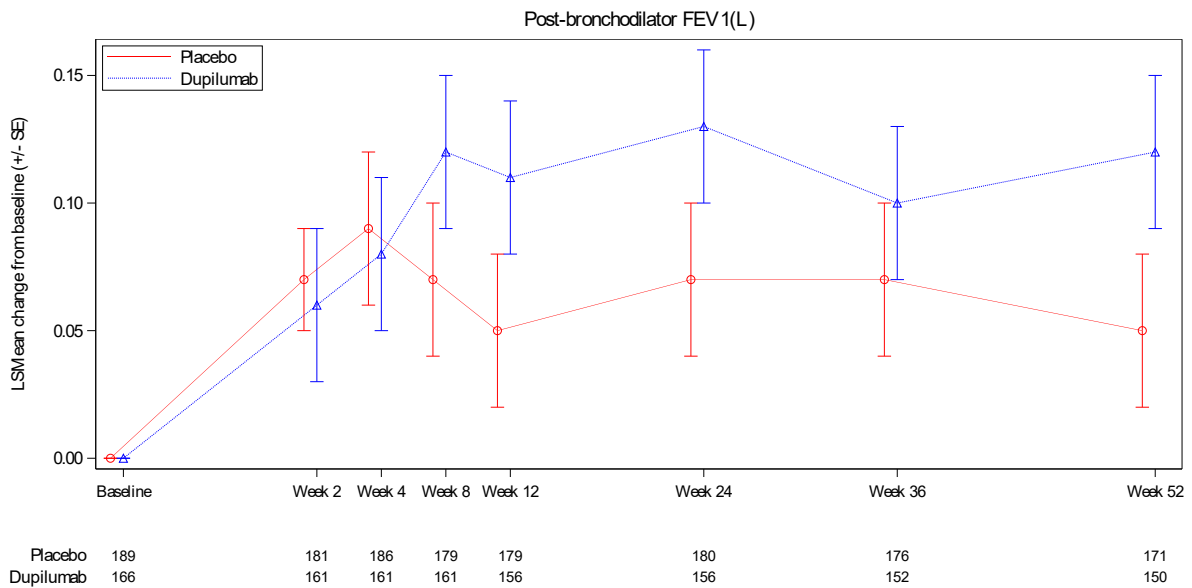


Abbildung 4-46: Veränderung des Post-BD-FEV<sub>1</sub> gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

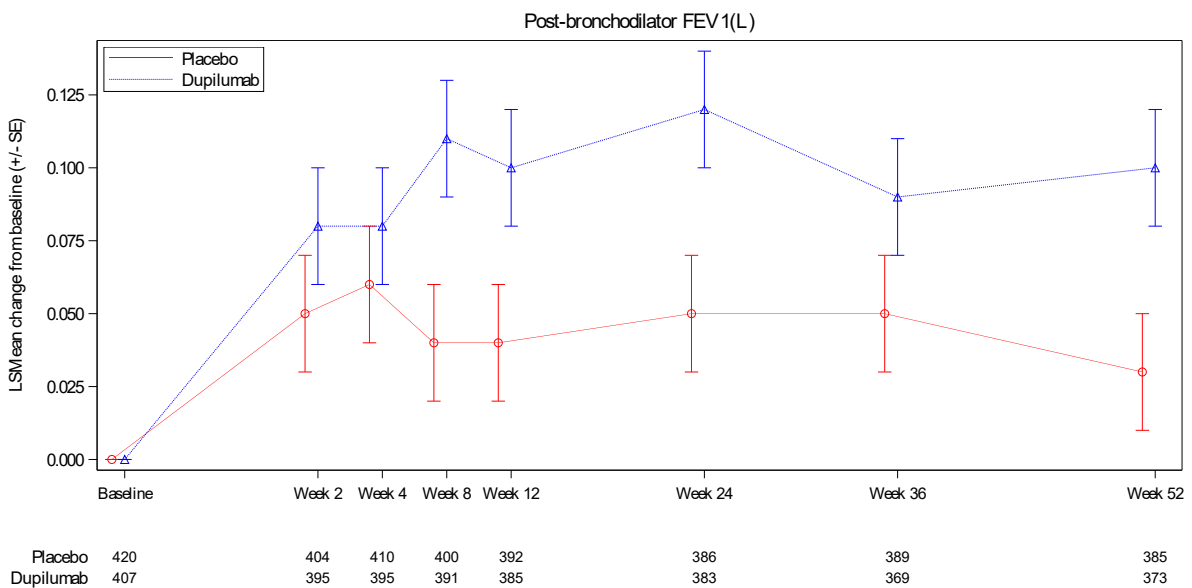


Abbildung 4-47: Veränderung des Post-BD-FEV<sub>1</sub> gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

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.

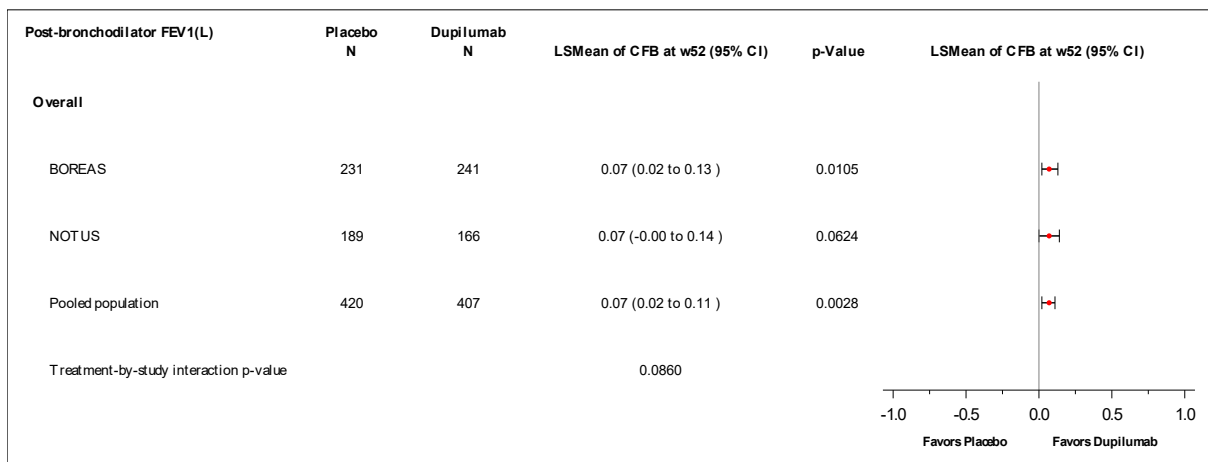


Abbildung 4-48: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des Post-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

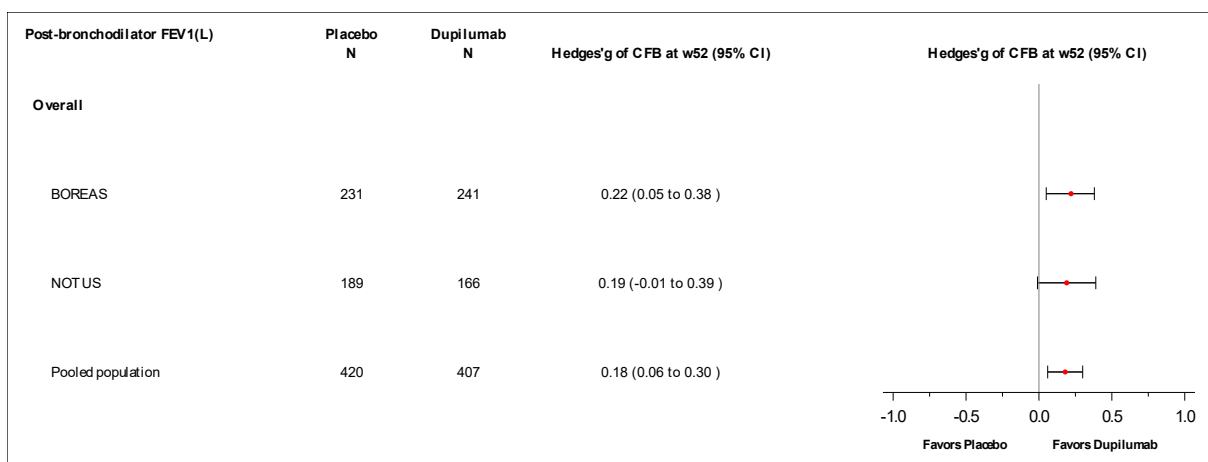


Abbildung 4-49: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des Post-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die Veränderung des Post-BD- $FEV_1$  zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-48 und Abbildung 4-49). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studie BOREAS ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges'  $g$  schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.6 Morbidität: EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
BOREAS	<p>Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus einer Nutzwertskala sowie einer VAS zur Beurteilung des Gesundheitszustands. Auf der VAS bewerten die Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Gesundheitszustand). Höherer Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.</p> <p>Darstellung im Dossier:</p> <p>In der Studie BOREAS war für die EQ-5D VAS nur eine Erhebung zu <i>Baseline</i> vorgesehen. Deswegen erfolgt im vorliegenden Dossier keine Darstellung der Veränderungen der EQ-5D VAS zu Woche 52.</p>
NOTUS	<p>Die EQ-5D VAS wird von den Patienten zu <i>Baseline</i>, Woche 12, Woche 24 und Woche 52 oder bei vorzeitigem Behandlungsabbruch in elektronischer Form beantwortet.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse einer Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50\%</math> vom Soll) aus der Studie NOTUS dargestellt. Die Analyse basiert auf den Daten der ITT-Population, wobei nur die Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>Darstellung im Dossier:</p> <p>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um <math>\geq 15</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</p> <p>Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</p>
<p>EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; VAS: Visuelle Analogskala</p>	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
NOTUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention-to-Treat</i>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie NOTUS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS lagen im gesamten Studienverlauf auf hohem Niveau und sind in Anhang 4-G aufgeführt. Die Analyse erfolgte auf Basis der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population, wobei nur die Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts EQ-5D VAS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-52).



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

#### 4.3.1.3.1.6.1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um $\geq 15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
Woche 52	166	50 (30,1) / 0 (0,0)	189	35 (18,5) / 0 (0,0)	1,59 [0,88; 2,84]; 0,1215 1,32 [0,90; 1,95]; 0,1546 6,07 [-5,07; 17,22]; 0,2846
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV <sub>1</sub> $\geq 50$ % vom Soll) der ITT-Population. Es wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.					
a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten.					
b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> , der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i> -Werte als Kovariaten eingingen.					
EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i> ; FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala					

Zu Woche 52 erreichen 30,1 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung der EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zu 18,5 % der Patienten im Kontrollarm. Somit zeigt sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit ein numerischer Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie. Zu diesem Zeitpunkt besteht jedoch kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab.

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

Die Verbesserung der EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert kann ausschließlich für die Studie NOTUS berichtet werden. In der Studie BOREAS war nur eine Erhebung zu *Baseline* vorgesehen. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund für die EQ-5D VAS nicht durchführbar.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

**4.3.1.3.1.6.2 Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert**

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>NOTUS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	163	63,02 (16,21)	136	8,36 (17,90)	6,75 (1,20)	178	66,25 (14,31)	153	4,71 (14,92)	5,57 (1,14)	1,18 [-1,80; 4,15] 0,4362	0,08 [-0,13; 0,29]
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population. Es wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender <i>Baseline</i>-Wert und Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite als Kovariaten.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala</p>												

Die Auswertung für die Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber dem *Baseline*-Wert ergibt nach 52-wöchiger Behandlung keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied bei einem numerischen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4-G. Wie in Abbildung 4-50 zu sehen, zeigt sich in der Studie NOTUS in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes erhoben mittels EQ-5D VAS. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung der EQ-5D VAS im Dupilumab-Arm ab.

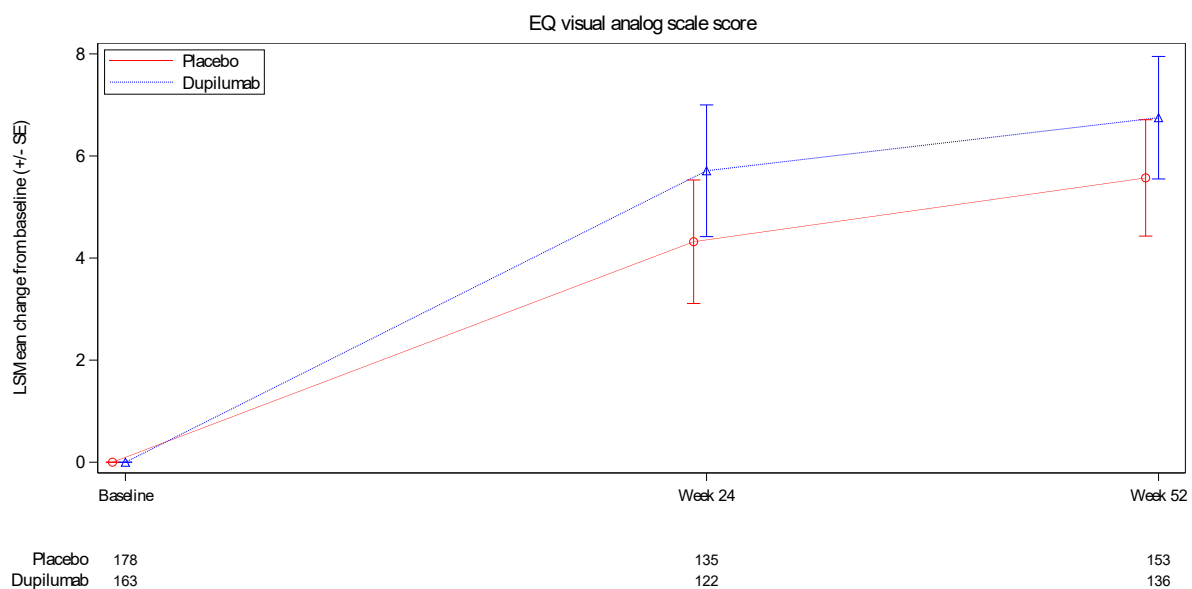


Abbildung 4-50: Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [ $\text{Post-BD-FEV}_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

*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 Veränderungen der EQ-5D VAS zu Woche 52 können ausschließlich für die Studie NOTUS berichtet werden. In der Studie BOREAS war nur eine Erhebung zu *Baseline* vorgesehen. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund für die EQ-5D VAS nicht durchführbar.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.7 Morbidität: BODE Index Score – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von BODE Index Score

Studie	Operationalisierung
BOREAS	<p>Der BODE Index ist ein multidimensionales Einstufungssystem zur Bewertung der respiratorischen und systemischen Ausprägungen der COPD. Er umfasst die beiden Domänen: I) Grad der pulmonalen Beeinträchtigung (in % des nach der Bronchodilatation vorhergesagten FEV<sub>1</sub>) und II) Wahrnehmung der Patienten von Symptomen (mMRC), sowie die unabhängigen Domänen 6 <i>Minute Walking Distance</i> und BMI. Die Gesamtpunktzahl reicht von 0 bis 10, wobei ein höherer Wert ein höheres Sterberisiko bedeutet.</p> <p>Darstellung im Dossier:</p> <p>In der Studie BOREAS war für den BODE Index Score nur eine Erhebung zu <i>Baseline</i> vorgesehen. Deswegen erfolgt im vorliegenden Dossier keine Darstellung der Veränderungen des BODE Index Score zu Woche 52.</p>
NOTUS	<p>Der BODE Index Score wird zu <i>Baseline</i> und Woche 52 oder bei vorzeitigem Behandlungsabbruch erhoben.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse einer Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) aus der Studie NOTUS dargestellt. Die Analyse basiert auf den Daten der ITT-Population, wobei nur die Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>Darstellung im Dossier:</p> <p>Veränderung des BODE-Index Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</p>
<p>BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>; BMI: <i>Body Mass Index</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; mMRC: <i>Modified Medical Research Council</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation</p>	

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

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

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für BODE Index *Score* 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
NOTUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention-to-Treat</i>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie NOTUS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten für den BODE Index *Score* lagen im gesamten Studienverlauf auf hohem Niveau und sind in Anhang 4-G aufgeführt. Die Analyse erfolgte auf Basis der Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll) der ITT-Population, wobei nur die Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts BODE Index *Score* als niedrig eingestuft (Tabelle 4-56).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Bode Index *Score* 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

**4.3.1.3.1.7.1 Veränderung des BODE Index Scores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert**

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Veränderung des BODE Index Scores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>NOTUS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	166	3,10 (1,18)	148	-0,65 (1,48)	-0,53 (0,12)	189	3,12 (1,29)	178	-0,33 (1,52)	-0,21 (0,12)	-0,32 [-0,61; -0,02] 0,0366	-0,23 [-0,45; -0,01]
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population. Es wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu Baseline, Raucherstatus zum Screening, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender Baseline-Wert und Interaktion zwischen Baseline-Wert und Visite als Kovariaten.</p> <p>BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>; EOT: <i>End of Treatment</i>; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

Die Auswertung für die Veränderung des BODE Index *Scores* gegenüber dem *Baseline*-Wert ergibt nach 52-wöchiger Behandlung einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie (Tabelle 4-57). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' *g* schließt das Intervall [-0,2; 0,2] jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4-G. Wie in Abbildung 4-51 zu sehen, zeigt sich in der Studie NOTUS in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion der respiratorischen und systemischen Ausprägungen der COPD erhoben mittels BODE Index *Score*. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des BODE Index *Scores* im Dupilumab-Arm ab.

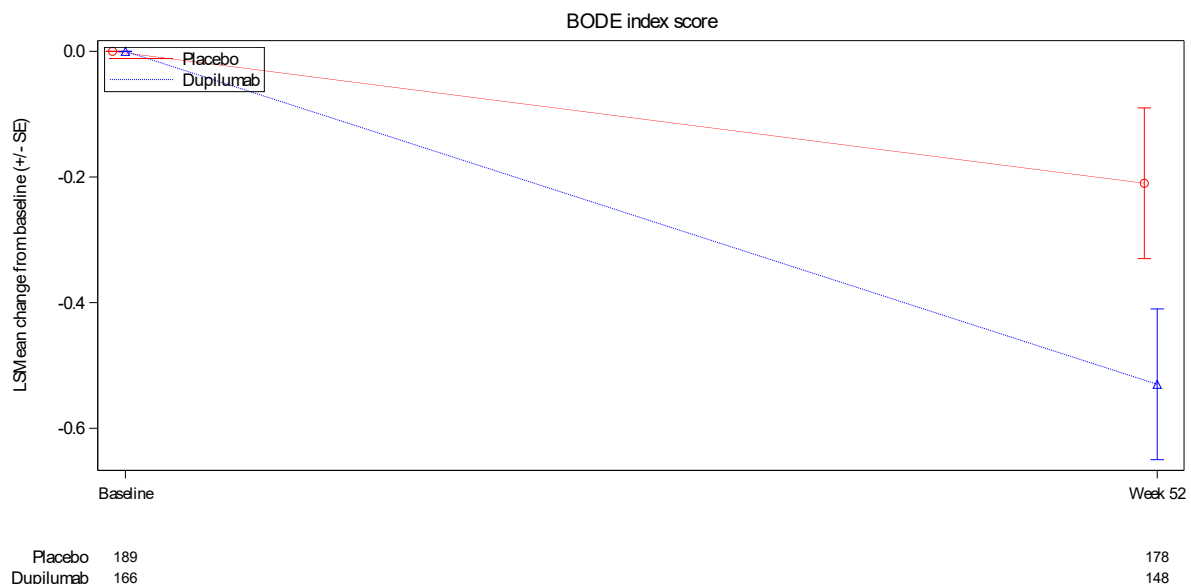


Abbildung 4-51: Veränderung des BODE Index *Scores* gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

*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 Veränderungen des BODE Index zu Woche 52 können ausschließlich für die Studie NOTUS berichtet werden. In der Studie BOREAS war nur eine Erhebung zu *Baseline* vorgesehen. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund für den BODE Index *Score* nicht durchführbar.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: SGRQ – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von SGRQ

Studie	Operationalisierung
BOREAS	<p>Der SGRQ ist ein standardisierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen.</p> <p>Die insgesamt 50 Fragen sind 2 Teilen und 3 Domänen zugeordnet, wobei Teil 1 die Häufigkeit respiratorischer Symptome innerhalb der letzten 4 Wochen adressiert und Teil 2 die aktuelle Verfassung des Patienten beschreibt. Die erste Domäne, Symptome, wird mit den Fragen 1-8 in Teil 1 abgebildet. Teil 2 umfasst insgesamt 42 Fragen zu den beiden Domänen Aktivität (16 Fragen) und psychosoziale Auswirkung (26 Fragen). Die Auswertung erfolgt für jede Domäne in einem Bereich von jeweils 0-100. Zusätzlich wird ein Gesamt-Score ebenfalls von 0-100 berechnet. Ein niedrigerer Score bedeutet eine bessere Lebensqualität.</p> <p>Der SGRQ wird von den Patienten zu <i>Baseline</i>, Woche 4, Woche 12, Woche 24, Woche 36 und Woche 52 oder bei vorzeitigem Behandlungsabbruch in elektronischer Form beantwortet.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse einer Teilpopulation (<math>\text{Post-BD-FEV}_1 \geq 50\%</math> vom Soll) aus den Studien BOREAS und NOTUS, sowohl auf Einzelstudien- als auch anhand einer IPD-Meta-Analyse, dargestellt. Die Analyse basiert auf den Daten der ITT-Population, wobei im Fall der Studie NOTUS nur die Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>Darstellung im Dossier:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um <math>\geq 4</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um <math>\geq 8</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um <math>\geq 12</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> <li>Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
NOTUS	Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie BOREAS beschrieben.
FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>	

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SGRQ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BOREAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NOTUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: <i>Intention-to-Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien BOREAS und NOTUS handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studien. Sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal waren verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten für den SGRQ lagen im gesamten Studienverlauf auf hohem Niveau und sind in Anhang 4-G aufgeführt. Die Analyse erfolgte in beiden Studien auf Basis der Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll) der ITT-Population, wobei im Fall der Studie NOTUS nur die Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SGRQ als niedrig eingestuft (Tabelle 4-59).

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

#### 4.3.1.3.1.1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ um  $\geq 4$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	241	136 (56,4) / 0 (0,0)	231	108 (46,8) / 0 (0,0)	1,52 [1,03; 2,24]; 0,0364 1,23 [1,04; 1,44]; 0,0134 9,88 [1,31; 18,45]; 0,0240
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	166	88 (53,0) / 0 (0,0)	189	93 (49,2) / 0 (0,0)	0,98 [0,63; 1,54]; 0,9333 1,02 [0,84; 1,23]; 0,8581 -0,07 [-10,16; 10,01]; 0,9885
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	407	224 (55,0) / 0 (0,0)	420	201 (47,9) / 0 (0,0)	1,27 [0,95; 1,70]; 0,1101 1,15 [1,02; 1,30]; 0,0232 6,30 [-0,17; 12,78]; 0,0564
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV <sub>1</sub> $\geq$ 50 % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.					
a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten.					
b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> , der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i> -Werte als Kovariaten eingingen. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.					
FEV <sub>1</sub> : Expiratorische Einsekundenkapazität; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>					

Zu Woche 52 erreichen in der Studie BOREAS 56,4 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte im SGRQ-Gesamt-Score im Vergleich zu 46,8 % der Patienten im Kontrollarm, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie (Tabelle 4-60). Somit zeigt sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit für die Studie BOREAS ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber dem Kontrollarm. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Dupilumab. Für die gepoolte Population zeigt sich beim RR ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab. Für die Studie NOTUS ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

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

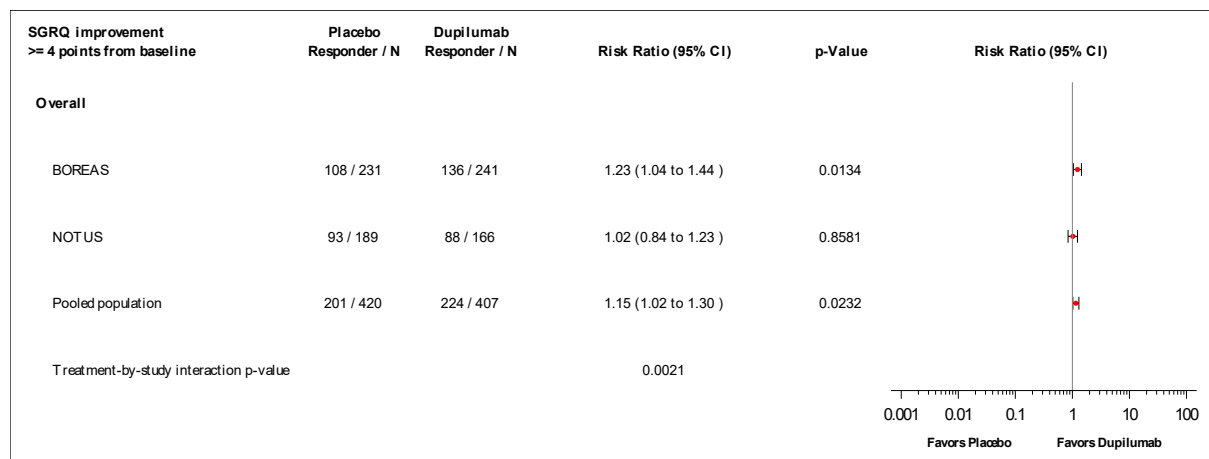


Abbildung 4-52: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 4$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll] aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 4$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert bei gleichgerichteten Effekten eine heterogene Datenlage (siehe Abbildung 4-52). Die Ergebnisse sind somit nicht geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Dennoch zeigt die IPD-Meta-Analyse analog zu den Ergebnissen der Studie BOREAS einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.8.2 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	241	112 (46,5) / 0 (0,0)	231	88 (38,1) / 0 (0,0)	1,44 [0,96; 2,14]; 0,0751 1,26 [1,03; 1,54]; 0,0219 8,80 [0,23; 17,38]; 0,0442
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	166	74 (44,6) / 0 (0,0)	189	72 (38,1) / 0 (0,0)	1,11 [0,71; 1,75]; 0,6407 1,08 [0,86; 1,36]; 0,5201 2,18 [-7,81; 12,17]; 0,6680
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	407	186 (45,7) / 0 (0,0)	420	160 (38,1) / 0 (0,0)	1,30 [0,96; 1,74]; 0,0872 1,21 [1,04; 1,40]; 0,0122 6,30 [-0,14; 12,73]; 0,0551
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV <sub>1</sub> $\geq$ 50 % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.					
a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten.					
b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> , der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i> -Werte als Kovariaten eingingen. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.					
FEV <sub>1</sub> : Expiratorische Einsekundenkapazität; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>					

Zu Woche 52 erreichen in der gepoolten Population 45,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung um  $\geq 8$  Punkte im SGRQ-Gesamt-Score im Vergleich zu 38,1 % der Patienten im Kontrollarm, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie (Tabelle 4-61). Somit zeigt sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit beim RR sowohl für die gepoolte Population als auch die Studie BOREAS ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber dem Kontrollarm. Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Dupilumab beim RR. Für die Studie NOTUS ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

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

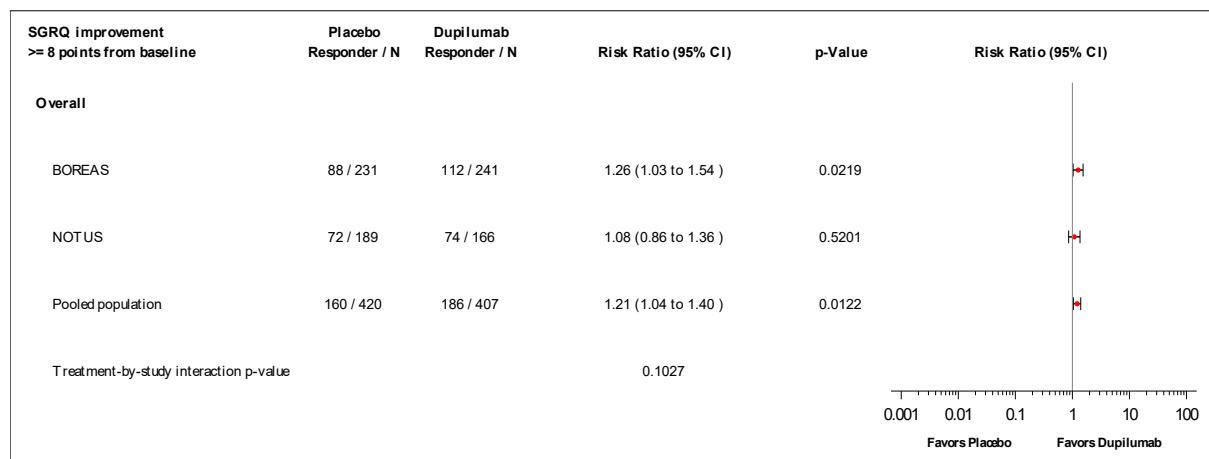


Abbildung 4-53: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll] aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-53). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studie BOREAS zeigt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab beim RR.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.8.3 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 12$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	241	94 (39,0) / 0 (0,0)	231	70 (30,3) / 0 (0,0)	1,51 [0,99; 2,31]; 0,0580 1,30 [1,03; 1,65]; 0,0254 8,06 [-0,24; 16,36]; 0,0568
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	166	63 (38,0) / 0 (0,0)	189	54 (28,6) / 0 (0,0)	1,35 [0,84; 2,16]; 0,2201 1,23 [0,93; 1,61]; 0,1470 6,52 [-3,05; 16,09]; 0,1814
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq</math> 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	407	157 (38,6) / 0 (0,0)	420	124 (29,5) / 0 (0,0)	1,43 [1,04; 1,96]; 0,0263 1,29 [1,08; 1,53]; 0,0043 7,46 [1,26; 13,65]; 0,0184
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV <sub>1</sub> $\geq$ 50 % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.					
a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten.					
b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> , der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i> -Werte als Kovariaten eingingen. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.					
FEV <sub>1</sub> : Expiratorische Einsekundenkapazität; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>					

Zu Woche 52 erreichen in der gepoolten Population 38,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung um  $\geq 12$  Punkte im SGRQ-Gesamt-Score im Vergleich zu 29,5 % der Patienten im Kontrollarm, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie (Tabelle 4-62). Somit zeigt sich nach 52-wöchiger Behandlungszeit sowohl für die gepoolte Population als auch die Studie BOREAS, bezogen auf RR, ein deutlicher Vorteil von Dupilumab gegenüber dem Kontrollarm. Zu diesem Zeitpunkt besteht bezogen auf das RR ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Dupilumab. Für die Studie NOTUS zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

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

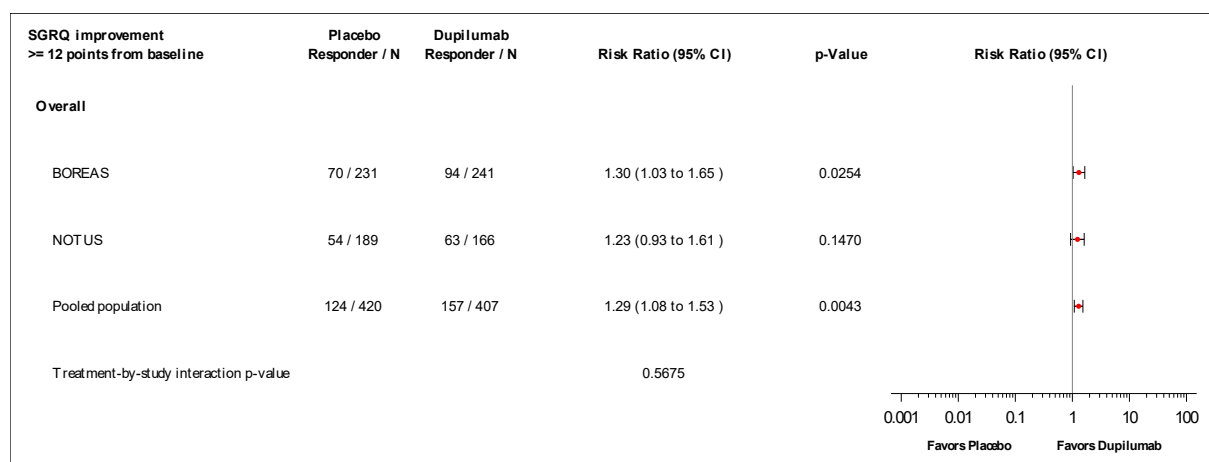


Abbildung 4-54: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 12$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll] aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 12$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-54). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studie BOREAS zeigt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.



Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

**4.3.1.3.1.8.4 Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert**

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>BOREAS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	236	46,57 (17,64)	216	-11,28 (18,45)	-12,11 (1,08)	227	45,92 (17,90)	203	-6,93 (17,18)	-8,27 (1,12)	-3,84 [-6,64; -1,04] 0,0073	-0,24 [-0,42; -0,06]
<b>NOTUS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	163	49,74 (16,64)	147	-11,03 (17,55)	-10,39 (1,28)	181	47,39 (15,32)	167	-6,73 (15,27)	-7,78 (1,19)	-2,61 [-5,84; 0,63] 0,1139	-0,17 [-0,38; 0,04]
<b>Gepoolte Population</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	399	47,87 (17,28)	363	-11,18 (18,07)	-11,84 (0,86)	408	46,57 (16,80)	370	-6,84 (16,33)	-8,46 (0,86)	-3,39 [-5,49; -1,28] 0,0016	-0,21 [-0,33; -0,08]

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

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50\%</math> vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender <i>Baseline</i>-Wert und Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores gegenüber dem *Baseline*-Wert ergibt nach 52-wöchiger Behandlung sowohl für die Studie BOREAS als auch für die gepoolte Population einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie (Tabelle 4-63). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann. Für die Studie NOTUS ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4-G. Wie in Abbildung 4-55 bis Abbildung 4-57 zu sehen, zeigt sich in den Studien BOREAS und NOTUS sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion der Beschwerden durch chronische Atemwegserkrankungen erhoben mittels SGRQ-Gesamt-Score. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores im Dupilumab-Arm ab.

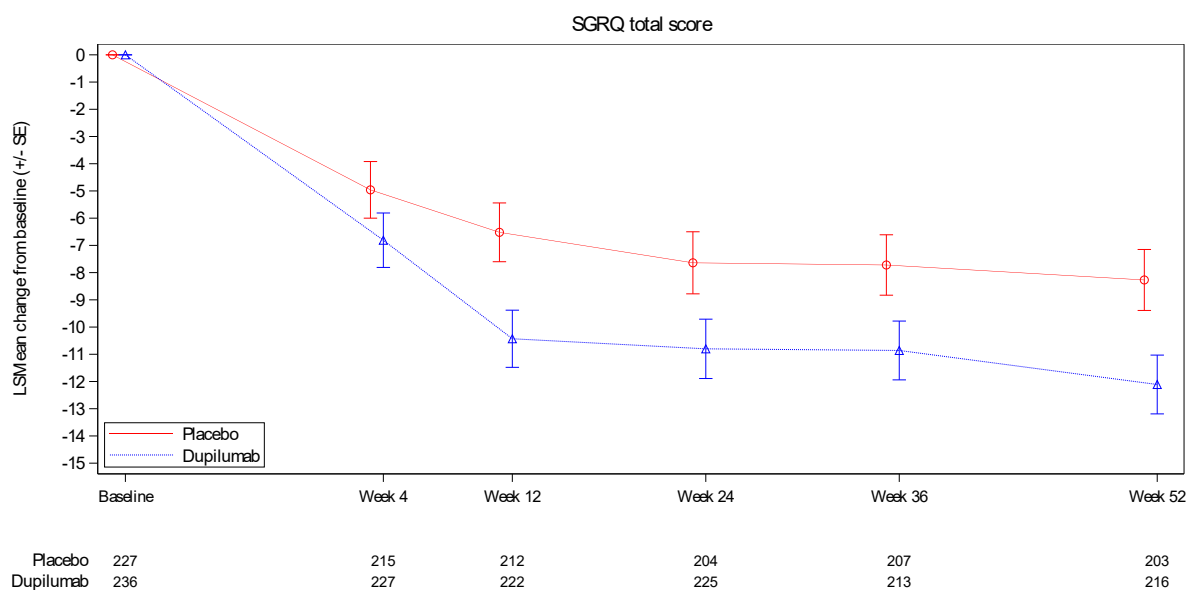


Abbildung 4-55: Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

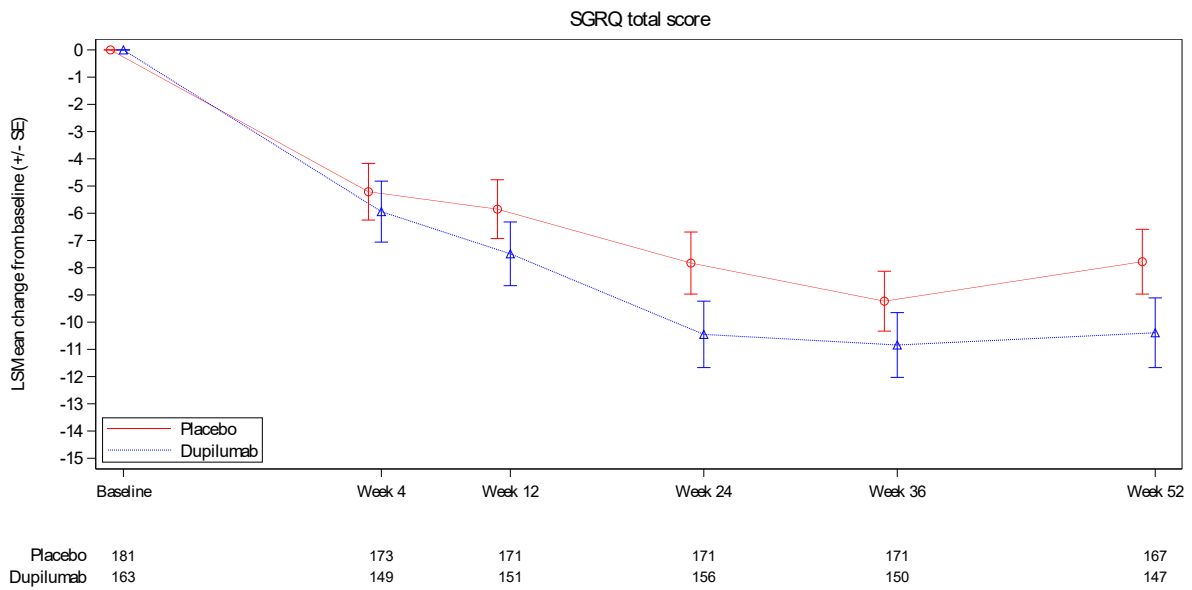


Abbildung 4-56: Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

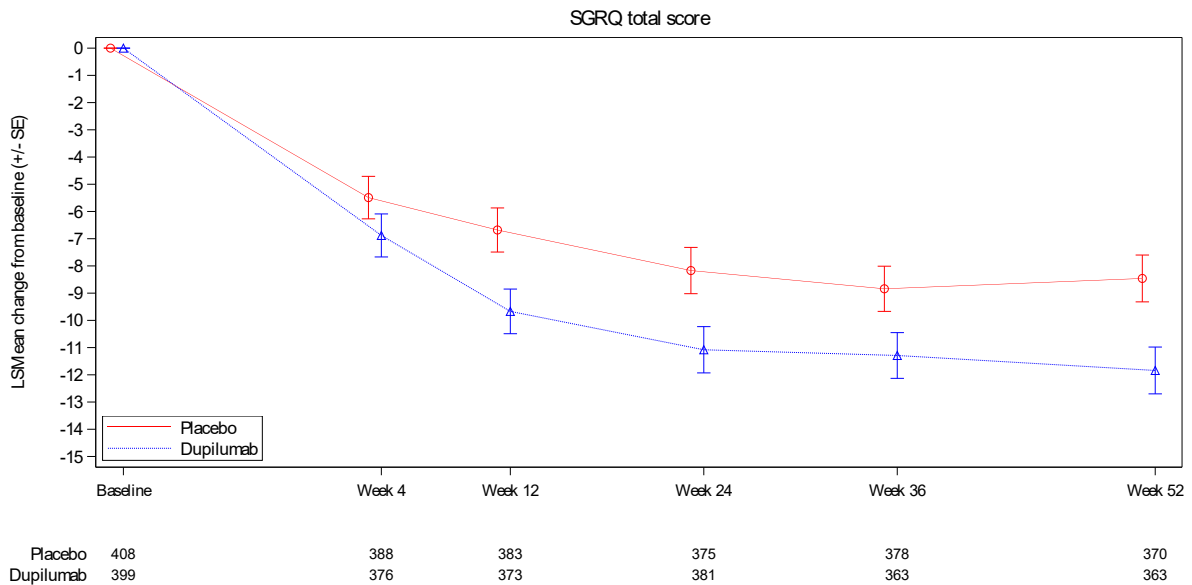


Abbildung 4-57: Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

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

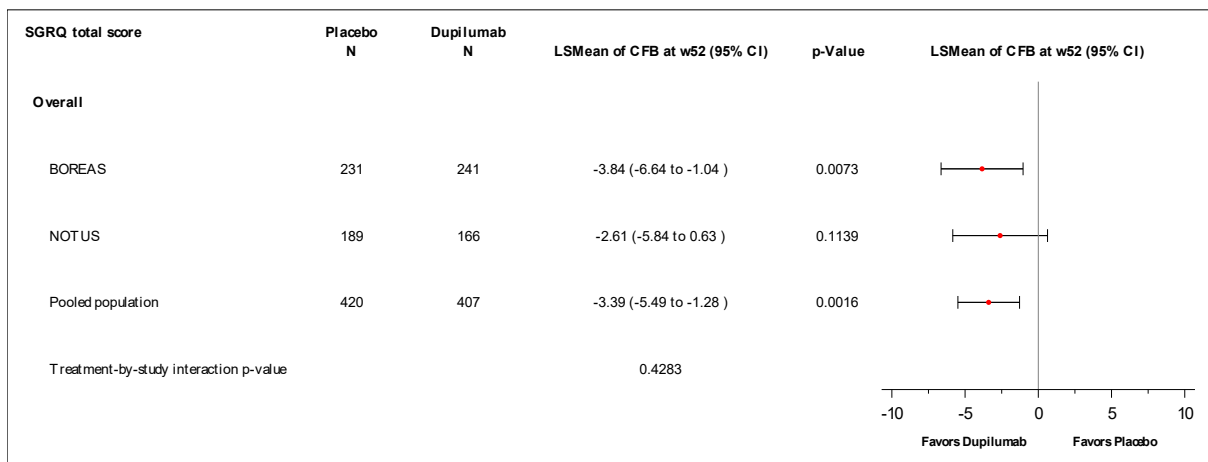


Abbildung 4-58: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

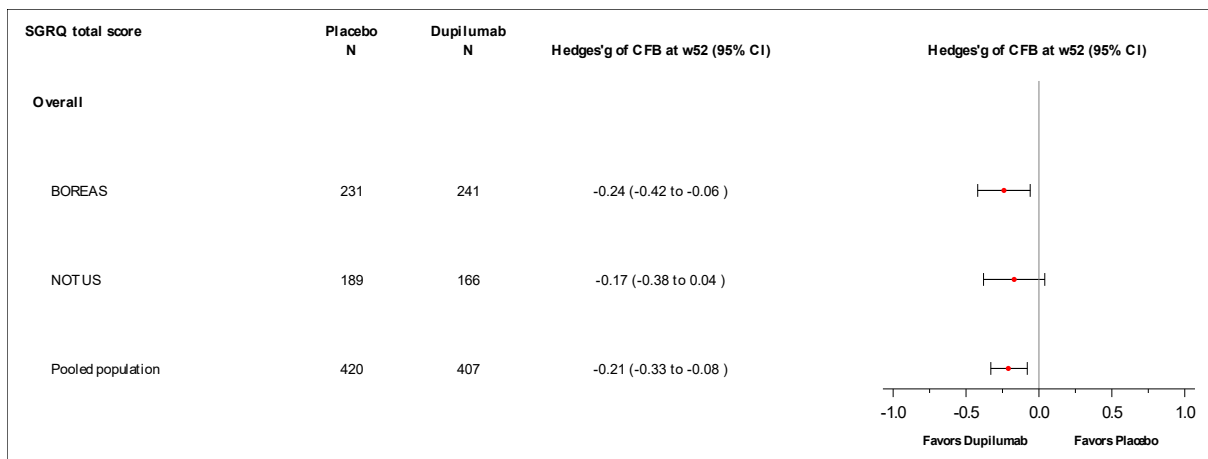


Abbildung 4-59: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-58 und Abbildung 4-59). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studie BOREAS ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges'  $g$  schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

**4.3.1.3.1.8.5 Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert**

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>BOREAS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	236	54,35 (20,22)	216	-13,75 (21,33)	-14,98 (1,43)	227	54,62 (21,93)	203	-10,35 (23,55)	-11,65 (1,49)	-3,33 [-7,10; 0,45] 0,0838	-0,16 [-0,34; 0,02]
<b>NOTUS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	163	61,34 (19,10)	147	-13,04 (20,59)	-12,93 (1,64)	181	58,95 (18,25)	167	-8,46 (20,97)	-10,04 (1,53)	-2,90 [-7,05; 1,26] 0,1713	-0,15 [-0,35; 0,06]
<b>Gepoolte Population</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	399	57,20 (20,04)	363	-13,46 (21,01)	-14,82 (1,13)	408	56,54 (20,47)	370	-9,50 (22,41)	-11,43 (1,12)	-3,39 [-6,19; -0,59] 0,0175	-0,16 [-0,29; -0,03]



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

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender <i>Baseline</i>-Wert und Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome gegenüber dem *Baseline*-Wert ergibt nach 52-wöchiger Behandlung für die gepoolte Population einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie (Tabelle 4-64). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges'  $g$  schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann. Für die Studien BOREAS und NOTUS ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4-G. Wie in Abbildung 4-60 bis Abbildung 4-62 zu sehen, zeigt sich in den Studien BOREAS und NOTUS sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion der Symptome chronische Atemwegserkrankungen erhoben mittels SGRQ-Domäne Symptome. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung der SGRQ-Domäne Symptome im Dupilumab-Arm ab.

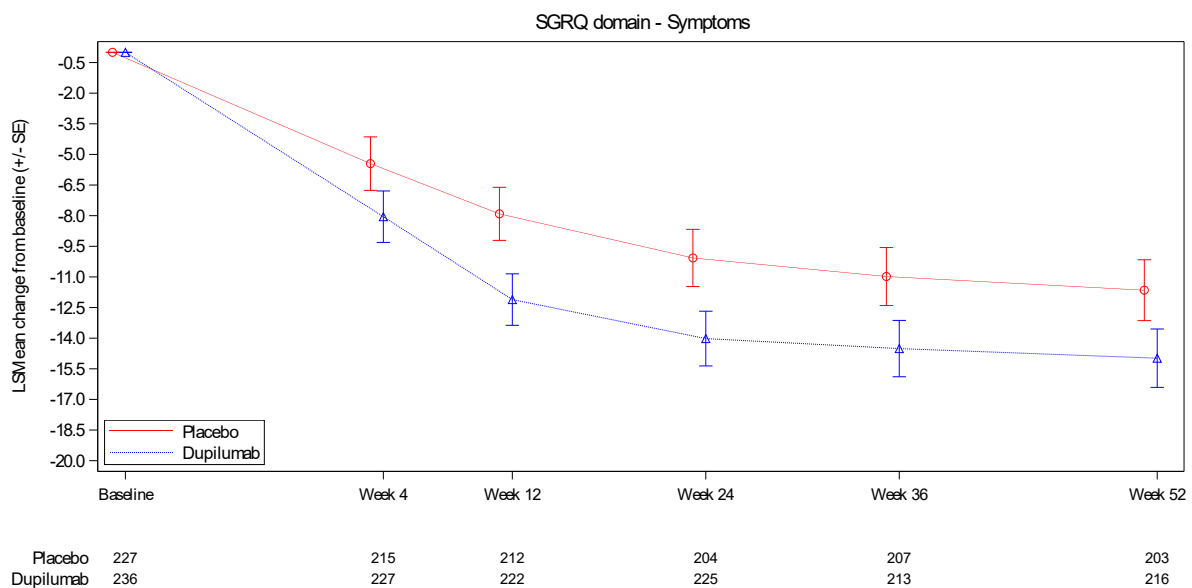


Abbildung 4-60: Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

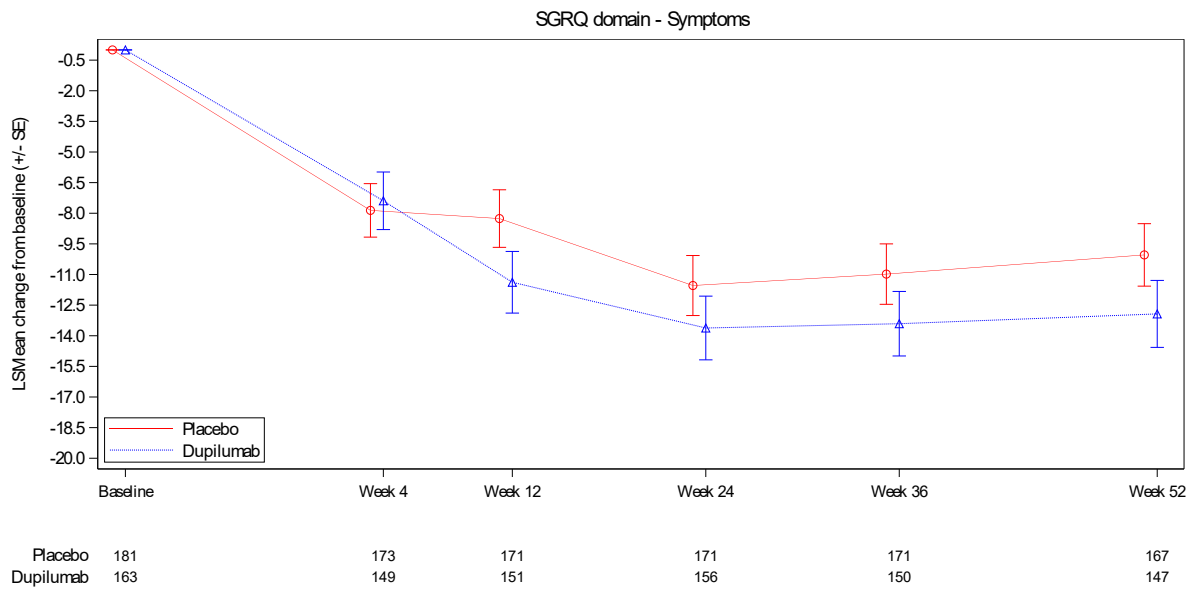


Abbildung 4-61: Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

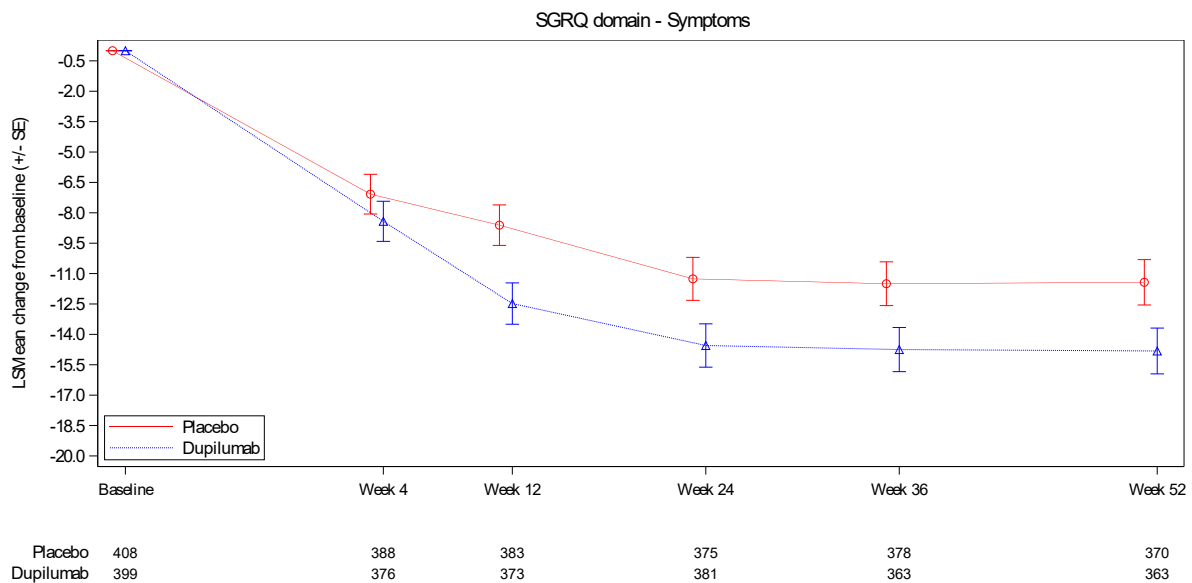


Abbildung 4-62: Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

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

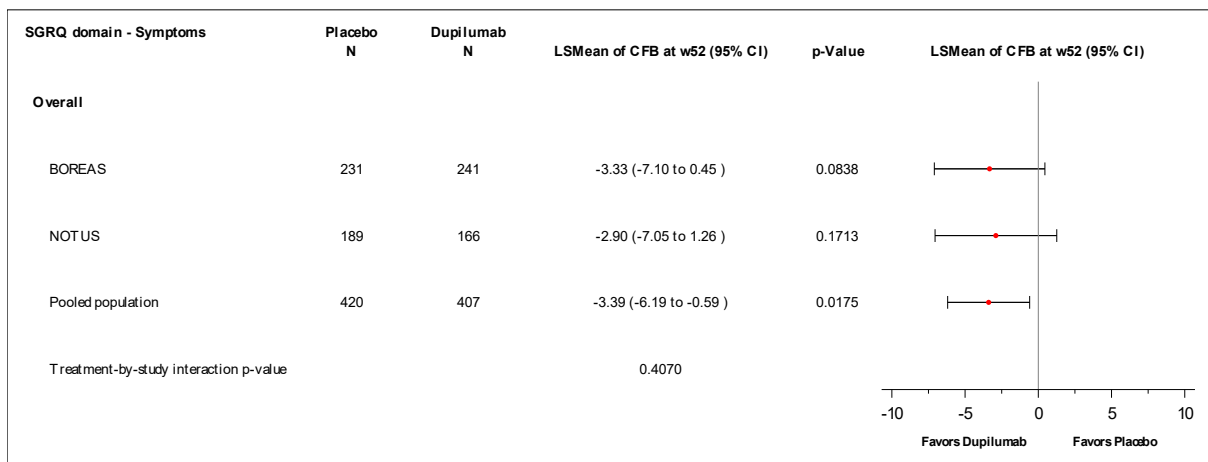


Abbildung 4-63: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

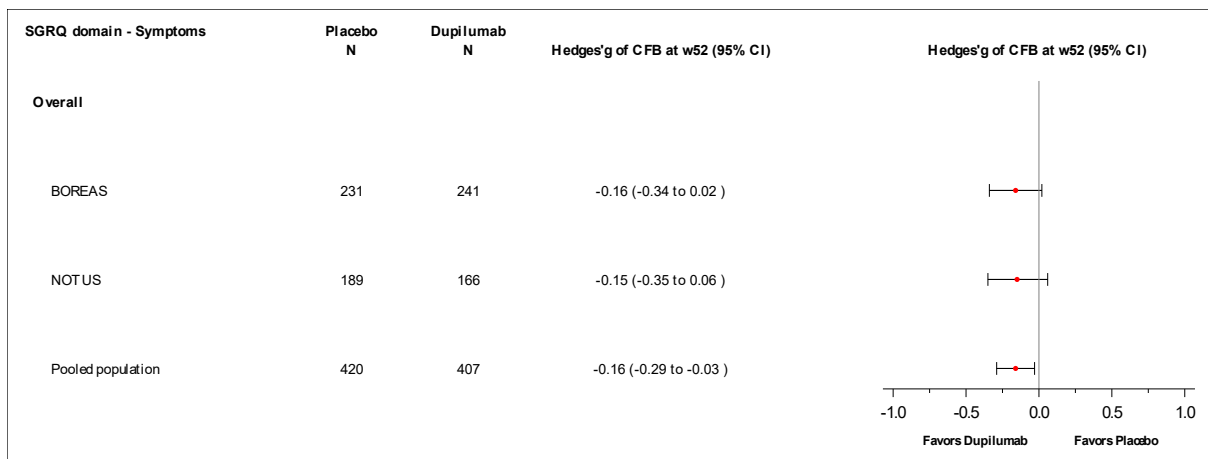


Abbildung 4-64: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-63 und Abbildung 4-64). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges'  $g$  schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

**4.3.1.3.1.8.6 Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert**

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>BOREAS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	236	62,28 (19,54)	216	-12,54 (22,00)	-12,88 (1,33)	227	60,98 (20,38)	203	-5,64 (20,15)	-7,23 (1,38)	-5,65 [-9,11; -2,19] 0,0014	-0,29 [-0,46; -0,11]
<b>NOTUS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	163	64,48 (18,78)	147	-10,69 (21,99)	-10,35 (1,61)	181	64,84 (18,07)	167	-6,56 (18,78)	-6,49 (1,51)	-3,87 [-7,94; 0,21] 0,0632	-0,20 [-0,41; 0,01]
<b>Gepoolte Population</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	399	63,18 (19,24)	363	-11,79 (21,98)	-12,27 (1,07)	408	62,69 (19,46)	370	-6,06 (19,52)	-7,34 (1,06)	-4,93 [-7,56; -2,30] 0,0002	-0,24 [-0,37; -0,11]

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

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50\%</math> vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender <i>Baseline</i>-Wert und Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität gegenüber dem *Baseline*-Wert ergibt nach 52-wöchiger Behandlung sowohl für die Studie BOREAS als auch für die gepoolte Population einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie (Tabelle 4-65). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' g schließt das Intervall [-0,2; 0,2] jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann. Für die Studie NOTUS ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4-G. Wie in Abbildung 4-65 bis Abbildung 4-67 zu sehen, zeigt sich in den Studien BOREAS und NOTUS sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion der Beeinträchtigung der Aktivität durch chronische Atemwegserkrankungen erhoben mittels SGRQ-Domäne Aktivität. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung der SGRQ-Domäne Aktivität im Dupilumab-Arm ab.

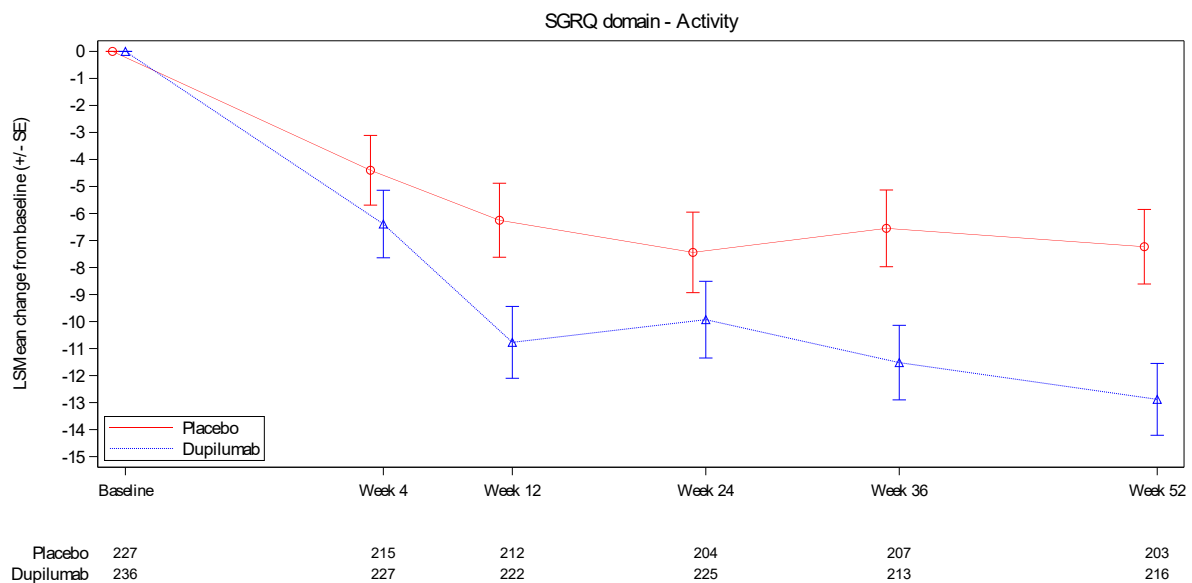


Abbildung 4-65: Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT



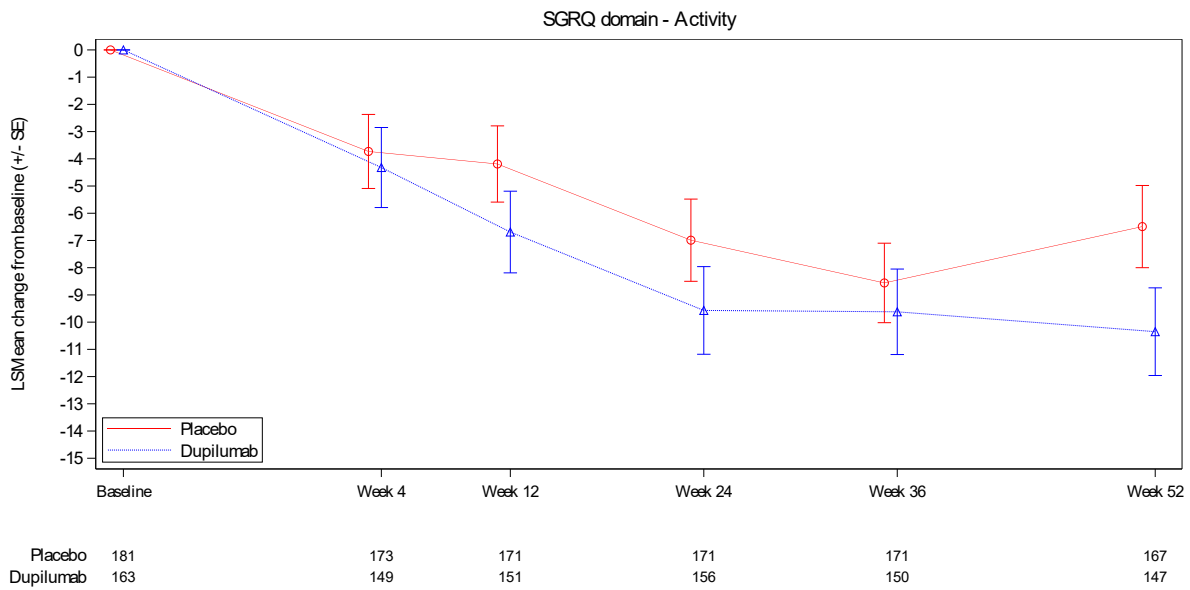


Abbildung 4-66: Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

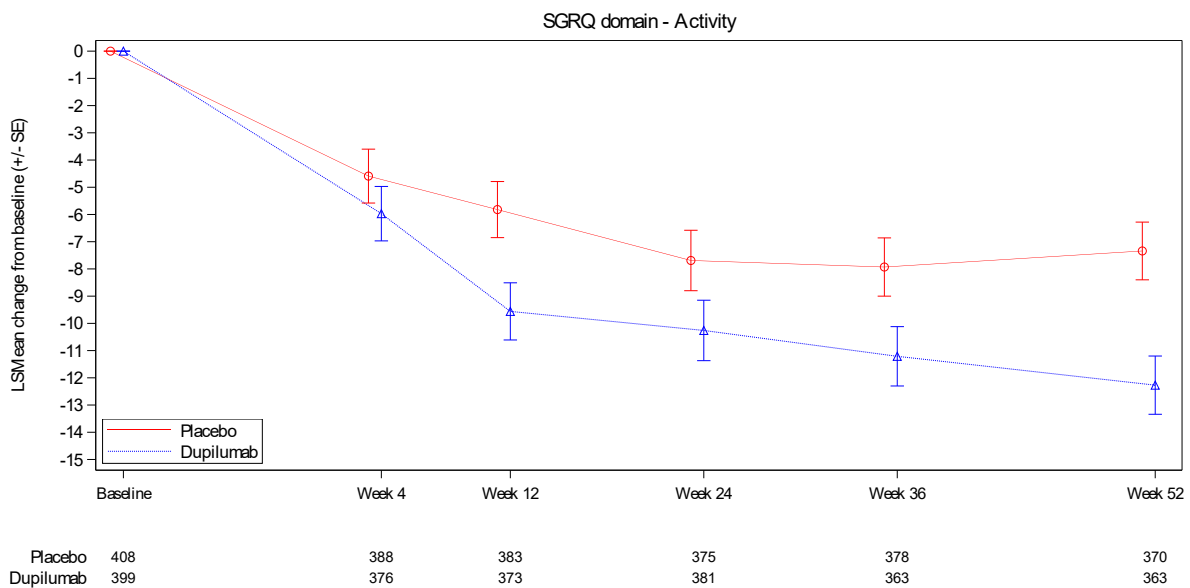


Abbildung 4-67: Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

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.

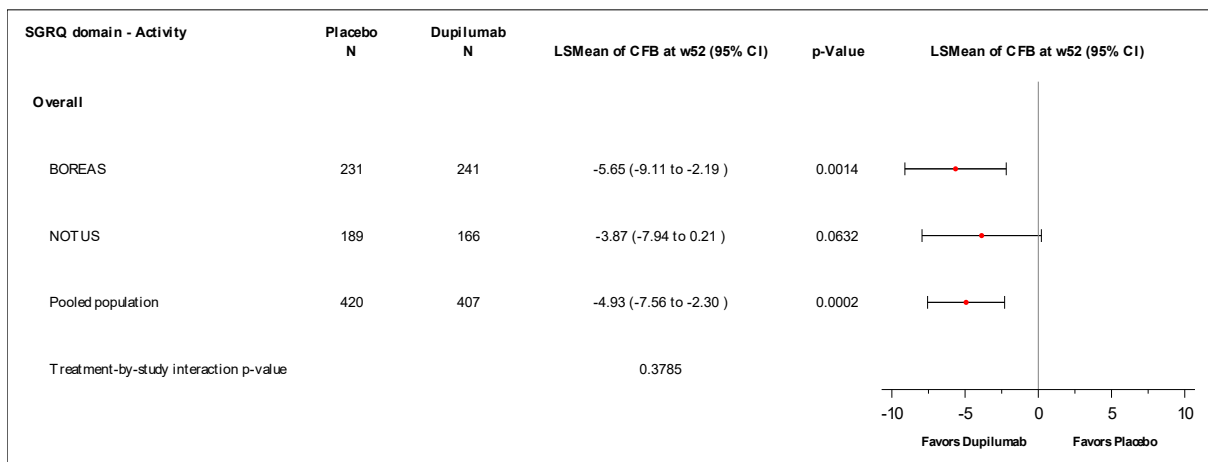


Abbildung 4-68: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

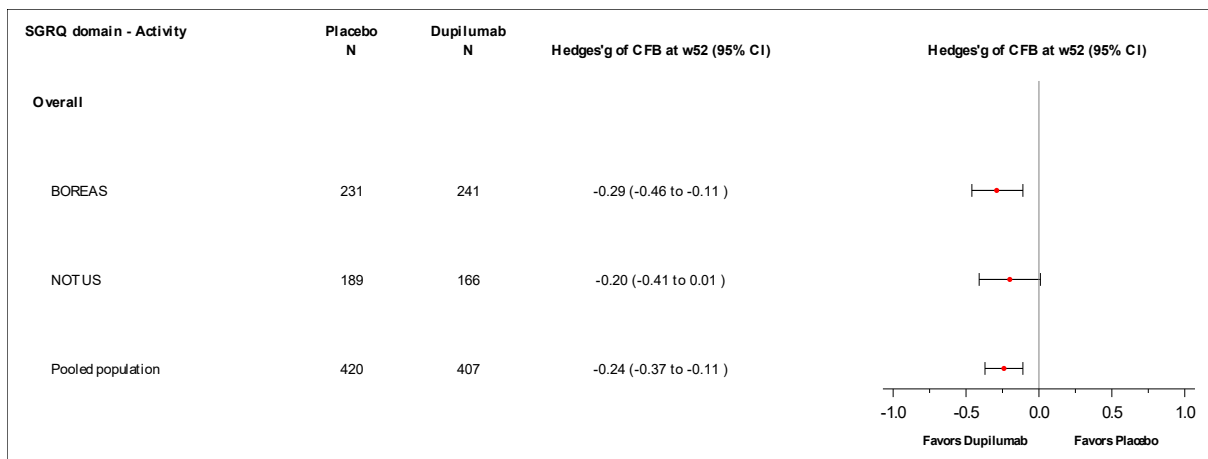


Abbildung 4-69: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-68 und Abbildung 4-69). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studie BOREAS ergibt die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges'  $g$  schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

**4.3.1.3.1.8.7 Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert**

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>BOREAS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	236	35,14 (20,85)	216	-9,90 (21,23)	-10,92 (1,18)	227	34,54 (19,45)	203	-6,81 (19,02)	-8,15 (1,23)	-2,77 [-5,83; 0,30] 0,0769	-0,16 [-0,33; 0,02]
<b>NOTUS</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	163	37,75 (19,44)	147	-10,74 (19,71)	-9,65 (1,40)	181	33,86 (17,74)	167	-6,39 (17,46)	-7,99 (1,30)	-1,67 [-5,21; 1,88] 0,3559	-0,10 [-0,31; 0,11]
<b>Gepoolte Population</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
Woche 52	399	36,20 (20,30)	363	-10,24 (20,60)	-10,83 (0,94)	408	34,24 (18,69)	370	-6,62 (18,31)	-8,49 (0,93)	-2,34 [-4,64; -0,03] 0,0467	-0,13 [-0,26; -0,00]

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

Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender <i>Baseline</i>-Wert und Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i></p>												

Die Auswertung für die Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkungen gegenüber dem *Baseline*-Wert ergibt nach 52-wöchiger Behandlung für die gepoolte Population einen deutlichen Vorteil von Dupilumab gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der medikamentösen Langzeittherapie (Tabelle 4-66). Zu diesem Zeitpunkt besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges' *g* schließt das Intervall [-0,2; 0,2] jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann. Für die Studien BOREAS und NOTUS ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Dupilumab.

Eine tabellarische Darstellung der Werte aus der MMRM-Analyse über alle Zeitpunkte hinweg befindet sich in Anhang 4-G. Wie in Abbildung 4-70 bis Abbildung 4-72 zu sehen, zeigt sich in den Studien BOREAS und NOTUS sowie für die gepoolte Population in beiden Behandlungsarmen eine Reduktion der psychosozialen Auswirkung durch chronische Atemwegserkrankungen erhoben mittels SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung. Im Studienverlauf zeichnet sich eine stärkere Verbesserung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung im Dupilumab-Arm ab.

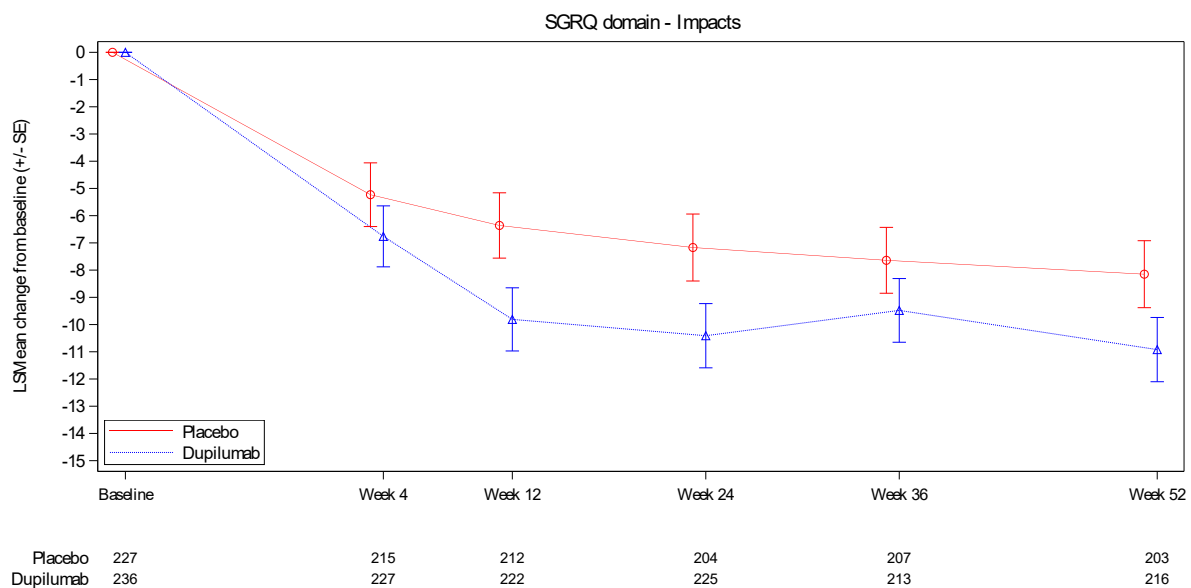


Abbildung 4-70: Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie BOREAS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

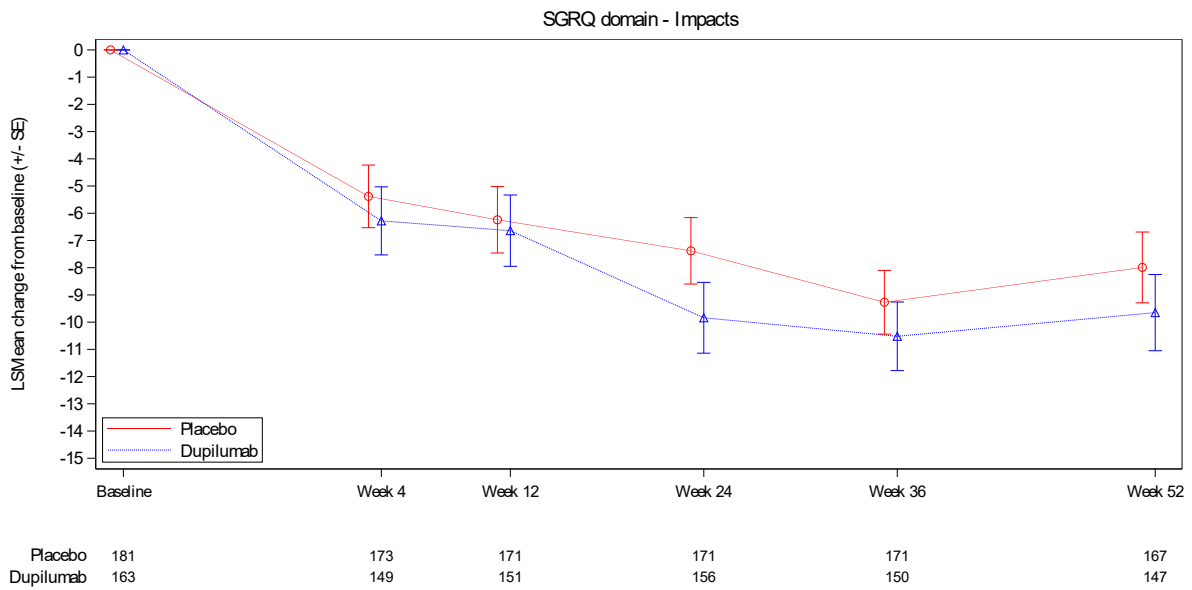


Abbildung 4-71: Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der Studie NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

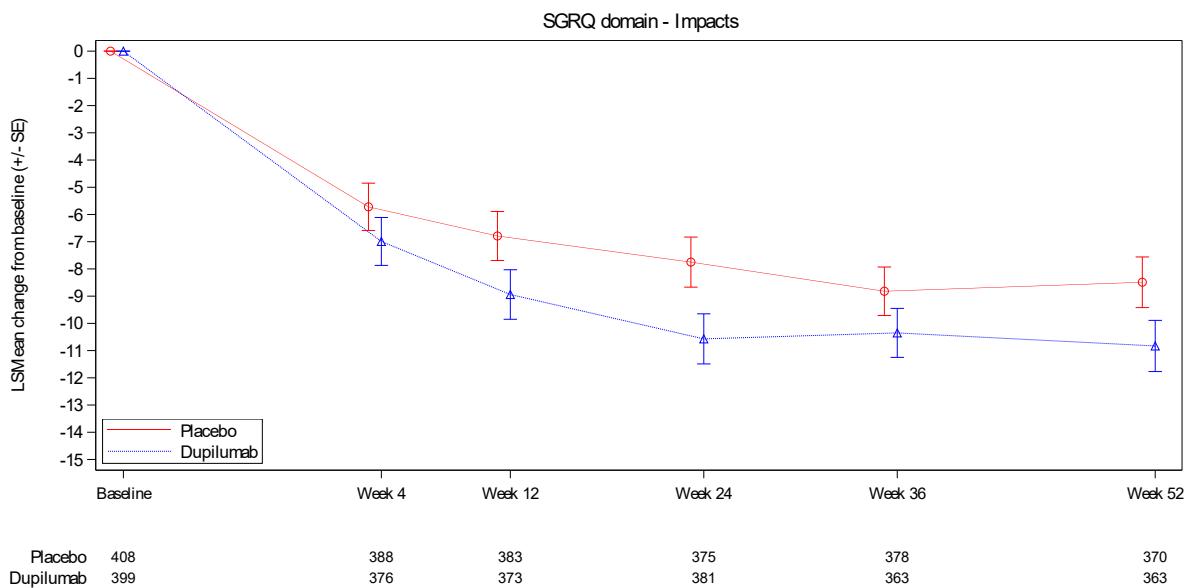


Abbildung 4-72: Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung gegenüber dem *Baseline*-Wert im Zeitverlauf bis Woche 52 der gepoolten Population der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT

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.

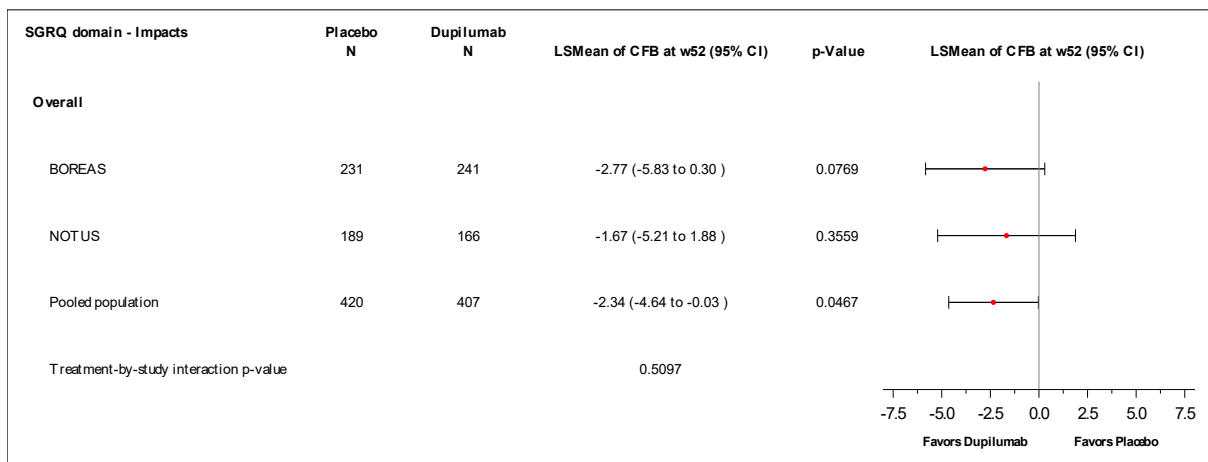


Abbildung 4-73: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

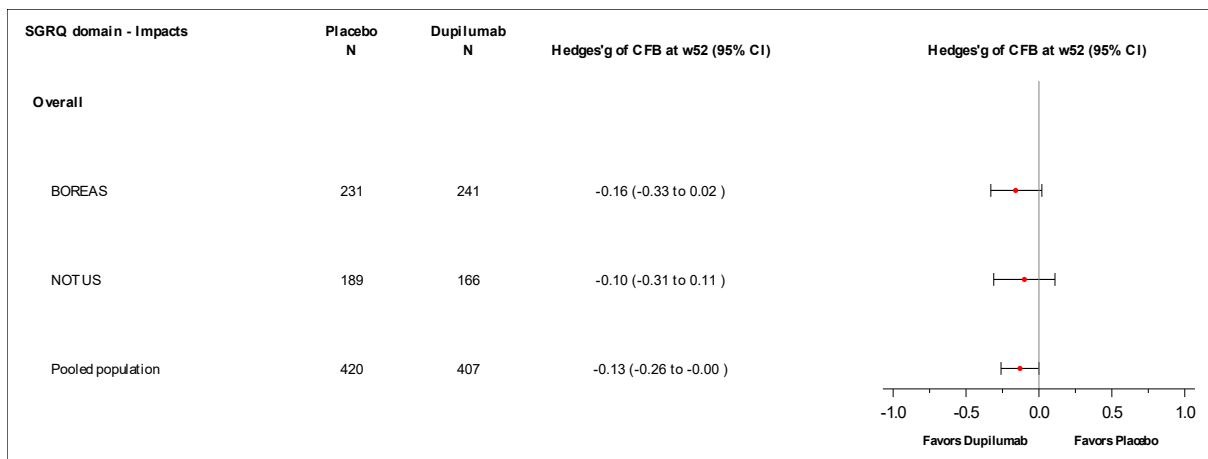


Abbildung 4-74: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)



Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkungen zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-73 und Abbildung 4-74). Die Ergebnisse sind somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Die IPD-Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Das Konfidenzintervall des Hedges'  $g$  schließt das Intervall  $[-0,2; 0,2]$  jedoch nicht aus, sodass nicht von einem klinisch relevanten Behandlungsunterschied ausgegangen werden kann.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
BOREAS	<p>Der Endpunkt Sicherheit umfasst alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die bei einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten. Diese müssen nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung stehen und schließen auch anomale Laborbefunde ein. Die Erhebung dieses Endpunkts dient der Erfassung des gesamten Sicherheitsprofils. Somit beschreibt der Endpunkt Sicherheit wesentlich die Lebenswirklichkeit des Patienten und ist aus diesem Grund als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>In der Studie BOREAS wurden alle UE vom Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung bis zum Studienende erhoben. Zur Klassifikation von UE wurde das MedDRA in der Version 25.1 herangezogen.</p> <p>Ein UE ist definiert als jegliches ungünstige medizinische Ereignis.</p> <p>Als SUE wurden Ereignisse definiert, die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zum Tode führten,</li> <li>lebensbedrohlich waren,</li> <li>zur Hospitalisierung führten oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten,</li> <li>mit einer relevanten Behinderung oder Beeinträchtigung endeten,</li> <li>einen Geburtsdefekt oder eine genetische Anomalie darstellten oder</li> <li>ein medizinisch wichtiges Ereignis darstellten (einschließlich notwendiger Interventionen, um eines der vorher definierten Ereignisse zu verhindern).</li> </ul> <p>Im Studienprotokoll sind außerdem UESI definiert, die ebenfalls berücksichtigt werden. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klinische symptomatische Eosinophilie (oder Eosinophilie assoziiert mit klinischen Symptomen)</li> <li>Anaphylaktische Reaktion</li> <li>Schwere Reaktion an der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden anhält</li> <li>Jegliche Infektionen, die die folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>schwerwiegende Infektion</li> </ul> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>erfordert eine parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie</p> <p>erfordert eine antimikrobielle Therapie (antibiotische, antivirale und antimykotische Mittel) für mehr als 2 Wochen</p> <p>parasitäre Infektion</p> <p>opportunistische Infektion</p> <p>Jegliche schweren Formen der Konjunktivitis oder Blepharitis</p> <p>Keratitis</p> <p>Signifikante Alanin-Aminotransferase (ALT)-Erhöhung</p> <p>ALT &gt; 5 x Obere Normgrenze (<i>Upper Limit of Normal</i>, ULN) bei Patienten mit einem <i>Baseline</i>-Wert ALT ≤ 2 x ULN</p> <p>ALT &gt; 8 x ULN bei Patienten mit einem <i>Baseline</i>-Wert ALT &gt; 2 x ULN</p> <p>Schwangerschaft einer weiblichen Person, die in die Studie eingeschlossen wurde oder der Partnerin einer männlichen Person, die in die Studie eingeschlossen wurde, unabhängig von der Behandlungsgruppe.</p> <p>Symptomatische Überdosierung</p> <p>Die folgenden Ereignisse (PT) beziehen sich entweder auf die Grunderkrankung COPD selbst oder stellen krankheitsbezogene Ereignisse dar, die im Rahmen der Wirksamkeitsendpunkte in der Phase-III-Studie erfasst wurden:</p> <p>COPD</p> <p>Chronische Bronchitis</p> <p>Sie werden als erkrankungsbezogene Ereignisse in einer Sensitivitätsanalyse der UE und SUE ausgeschlossen.</p> <p>Darstellung im Dossier:</p> <p>Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis bis zu Woche 52.</p> <p>Gesamtrate der UE</p> <p>Gesamtrate der nicht-schweren UE</p> <p>Gesamtrate der schweren UE</p> <p>Gesamtrate der SUE</p> <p>Gesamtrate der UE, die zum Behandlungsabbruch führen</p> <p>Gesamtrate der UESI</p> <p>nicht-schwere UESI, schwere UESI, schwerwiegende UESI</p> <p>Gesamtrate MACE</p> <p>UE nach SOC und PT</p> <p>UE (Auftreten bei mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm)</p> <p>Schwere UE (Auftreten bei mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm)</p> <p>SUE (Auftreten bei mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm)</p> <p>UE, die zum Behandlungsabbruch führen (deskriptiv)</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse einer Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll) aus den Studien BOREAS und NOTUS, sowohl auf Einzelstudien- als auch anhand einer IPD-Meta-Analyse, dargestellt.</p> <p>Die Analyse basiert auf den Daten der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p>

Studie	Operationalisierung
NOTUS	Die Operationalisierung erfolgte wie für Studie BOREAS beschrieben. Zur Klassifikation von UE wurde das MedDRA in der Version 26.0 herangezogen.
ALT: Alanin-Aminotransferase; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> ; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschtes Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse; ULN: <i>Upper Limit of Normal</i>	

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

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE 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
BOREAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
NOTUS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
<i>ITT: Intention-to-Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme des Patienten, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ausgeschlossen werden kann. Die Analyse erfolgte in beiden Studien auf Basis der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation, die alle randomisierten Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE als niedrig eingestuft (Tabelle 4-68).

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

#### 4.3.1.3.1.9.1 Gesamtraten der UE (UE, nicht-schwere UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Behandlungsabbruch führen)

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE (UE, nicht-schwere UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Behandlungsabbruch führen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Gesamtrate UE</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	185 (76,4)	230	179 (77,8)	0,92 [0,60; 1,42]; 0,7215 0,98 [0,89; 1,08]; 0,7213 -1,38 [-8,98; 6,22]; 0,7213
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	145 (66,8)	236	158 (66,9)	0,99 [0,67; 1,47]; 0,9768 1,00 [0,88; 1,14]; 0,9768 -0,13 [-8,83; 8,57]; 0,9768
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	330 (71,9)	466	337 (72,3)	0,96 [0,72; 1,29]; 0,7935 0,99 [0,91; 1,07]; 0,7627 -0,84 [-6,56; 4,88]; 0,7735
<b>Gesamtrate nicht-schwere UE</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	178 (73,6)	230	170 (73,9)	0,98 [0,65; 1,48]; 0,9294 1,00 [0,89; 1,11]; 0,9294 -0,36 [-8,32; 7,60]; 0,9294
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	136 (62,7)	236	150 (63,6)	0,96 [0,66; 1,41]; 0,8452 0,99 [0,86; 1,14]; 0,8453 -0,89 [-9,81; 8,03]; 0,8452

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	314 (68,4)	466	320 (68,7)	0,97 [0,73; 1,29]; 0,8389 0,99 [0,91; 1,08]; 0,8501 -0,59 [-6,52; 5,34]; 0,8444
<b>Gesamtrate schwere UE</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	20 (8,3)	230	22 (9,6)	0,85 [0,45; 1,61]; 0,6203 0,86 [0,48; 1,54]; 0,6204 -1,30 [-6,46; 3,86]; 0,6205
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	20 (9,2)	236	28 (11,9)	0,75 [0,41; 1,38]; 0,3620 0,78 [0,45; 1,34]; 0,3629 -2,65 [-8,31; 3,01]; 0,3582
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	40 (8,7)	466	50 (10,7)	0,80 [0,52; 1,24]; 0,3156 0,82 [0,55; 1,21]; 0,3149 -1,91 [-5,73; 1,91]; 0,3257
<b>Gesamtrate SUE</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	27 (11,2)	230	30 (13,0)	0,84 [0,48; 1,46]; 0,5302 0,86 [0,52; 1,39]; 0,5303 -1,89 [-7,79; 4,02]; 0,5304
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	20 (9,2)	236	34 (14,4)	0,60 [0,34; 1,09]; 0,0916 0,64 [0,38; 1,08]; 0,0933 -5,19 [-11,11; 0,73]; 0,0857

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	47 (10,2)	466	64 (13,7)	0,72 [0,48; 1,07]; 0,1027 0,75 [0,52; 1,06]; 0,1037 -3,54 [-7,74; 0,66]; 0,0985
<b>Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	8 (3,3)	230	7 (3,0)	1,09 [0,39; 3,06]; 0,8711 1,09 [0,40; 2,95]; 0,8711 0,26 [-2,91; 3,43]; 0,8709
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	10 (4,6)	236	7 (3,0)	1,58 [0,59; 4,24]; 0,3625 1,55 [0,60; 4,02]; 0,3629 1,64 [-1,90; 5,18]; 0,3625
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	18 (3,9)	466	14 (3,0)	1,33 [0,65; 2,70]; 0,4370 1,31 [0,66; 2,61]; 0,4362 0,89 [-1,47; 3,24]; 0,4618
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation. a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt. FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se					

Die Gesamtraten für die UE, nicht-schweren UE, schweren UE, SUE sowie UE, die zum Behandlungsabbruch führen, liegen in den Studien BOREAS und NOTUS sowie in der gepoolten Population im Dupilumab-Arm und im Kontrollarm in einer vergleichbaren Größenordnung. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-69).

### Sensitivitätsanalysen

Die Analysen der UE, schweren UE und SUE wurden zusätzlich unter Nichtberücksichtigung der erkrankungsspezifischen Ereignisse „COPD“ und „chronische Bronchitis“ durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-70 dargestellt.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse der Gesamtraten der UE (UE, schwere UE, SUE) unter Ausschluss der erkrankungsspezifischen Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gesamtrate UE</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	185 (76,4)	230	177 (77,0)	0,97 [0,63; 1,49]; 0,8958 0,99 [0,90; 1,10]; 0,8958 -0,51 [-8,16; 7,14]; 0,8958
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	144 (66,4)	236	154 (65,3)	1,05 [0,71; 1,55]; 0,8045 1,02 [0,89; 1,16]; 0,8044 1,11 [-7,66; 9,87]; 0,8044
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	329 (71,7)	466	331 (71,0)	1,01 [0,76; 1,35]; 0,9244 1,00 [0,92; 1,08]; 0,9653 0,19 [-5,57; 5,95]; 0,9489
<b>Gesamtrate schwere UE</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	16 (6,6)	230	17 (7,4)	0,89 [0,44; 1,80]; 0,7401 0,89 [0,46; 1,73]; 0,7401 -0,78 [-5,40; 3,84]; 0,7403
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	18 (8,3)	236	20 (8,5)	0,98 [0,50; 1,90]; 0,9451 0,98 [0,53; 1,80]; 0,9451 -0,18 [-5,30; 4,94]; 0,9451

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	34 (7,4)	466	37 (7,9)	0,93 [0,57; 1,52]; 0,7814 0,94 [0,60; 1,47]; 0,7826 -0,51 [-3,93; 2,91]; 0,7698
<b>Gesamtrate SUE</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	22 (9,1)	230	26 (11,3)	0,78 [0,43; 1,43]; 0,4277 0,80 [0,47; 1,38]; 0,4279 -2,21 [-7,69; 3,27]; 0,4277
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	18 (8,3)	236	26 (11,0)	0,73 [0,39; 1,38]; 0,3304 0,75 [0,42; 1,34]; 0,3314 -2,72 [-8,16; 2,72]; 0,3259
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	40 (8,7)	466	52 (11,2)	0,76 [0,49; 1,17]; 0,2125 0,78 [0,53; 1,15]; 0,2132 -2,47 [-6,33; 1,39]; 0,2093
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation. a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt. FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se					

Die Sensitivitätsanalysen für die Gesamtraten der UE, schweren UE und SUE unter Ausschluss der erkrankungsspezifischen Ereignisse sind konsistent mit der Hauptanalyse und weisen keine statistische Signifikanz zwischen den Behandlungsarmen in den Studien BOREAS und NOTUS sowie in der gepoolten Population auf (Tabelle 4-70).



Die Analysen der Gesamtraten der UE (UE, nicht-schwere UE, schwere UE, SUE und UE, die zum Behandlungsabbruch führen) wurden zusätzlich unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-71 dargestellt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse der Gesamtraten der UE (UE, nicht-schwere UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Behandlungsabbruch führen) unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gesamtrate UE</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	187 (77,3)	230	180 (78,3)	0,94 [0,61; 1,46]; 0,7965 0,99 [0,90; 1,09]; 0,7964 -0,99 [-8,51; 6,53]; 0,7964
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	145 (66,8)	236	158 (66,9)	0,99 [0,67; 1,47]; 0,9768 1,00 [0,88; 1,14]; 0,9768 -0,13 [-8,83; 8,57]; 0,9768
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	332 (72,3)	466	338 (72,5)	0,97 [0,73; 1,30]; 0,8458 0,99 [0,92; 1,07]; 0,8225 -0,62 [-6,30; 5,06]; 0,8304
<b>Gesamtrate nicht-schwere UE</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	180 (74,4)	230	171 (74,3)	1,00 [0,66; 1,52]; 0,9936 1,00 [0,90; 1,11]; 0,9936 0,03 [-7,87; 7,93]; 0,9936

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	136 (62,7)	236	150 (63,6)	0,96 [0,66; 1,41]; 0,8452 0,99 [0,86; 1,14]; 0,8453 -0,89 [-9,81; 8,03]; 0,8452
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	316 (68,8)	466	321 (68,9)	0,98 [0,74; 1,30]; 0,8903 1,00 [0,91; 1,08]; 0,9116 -0,37 [-6,28; 5,53]; 0,9017
<b>Gesamtrate schwere UE</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	21 (8,7)	230	22 (9,6)	0,90 [0,48; 1,68]; 0,7379 0,91 [0,51; 1,61]; 0,7379 -0,89 [-6,10; 4,32]; 0,7381
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	20 (9,2)	236	28 (11,9)	0,75 [0,41; 1,38]; 0,3620 0,78 [0,45; 1,34]; 0,3629 -2,65 [-8,31; 3,01]; 0,3582
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	41 (8,9)	466	50 (10,7)	0,82 [0,53; 1,27]; 0,3727 0,84 [0,56; 1,24]; 0,3714 -1,70 [-5,54; 2,15]; 0,3864
<b>Gesamtrate SUE</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	28 (11,6)	230	30 (13,0)	0,87 [0,50; 1,51]; 0,6265 0,89 [0,55; 1,44]; 0,6265 -1,47 [-7,42; 4,47]; 0,6266

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	20 (9,2)	236	34 (14,4)	0,60 [0,34; 1,09]; 0,0916 0,64 [0,38; 1,08]; 0,0933 -5,19 [-11,11; 0,73]; 0,0857
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	48 (10,5)	466	64 (13,7)	0,73 [0,49; 1,09]; 0,1264 0,76 [0,54; 1,08]; 0,1277 -3,35 [-7,57; 0,87]; 0,1198
<b>Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	8 (3,3)	230	7 (3,0)	1,09 [0,39; 3,06]; 0,8711 1,09 [0,40; 2,95]; 0,8711 0,26 [-2,91; 3,43]; 0,8709
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	10 (4,6)	236	7 (3,0)	1,58 [0,59; 4,24]; 0,3625 1,55 [0,60; 4,02]; 0,3629 1,64 [-1,90; 5,18]; 0,3625
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	18 (3,9)	466	14 (3,0)	1,33 [0,65; 2,70]; 0,4370 1,31 [0,66; 2,61]; 0,4362 0,89 [-1,47; 3,24]; 0,4618
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

Die Sensitivitätsanalysen für die Gesamtraten der UE, nicht-schweren UE, schweren UE, SUE und UE, die zum Behandlungsabbruch führen, unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, sind konsistent mit der Hauptanalyse und weisen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den Studien BOREAS und NOTUS sowie in der gepoolten Population auf (Tabelle 4-71). Es wird davon ausgegangen, dass die wenigen in der Studie BOREAS nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 aufgetretenen Ereignisse keinen relevanten Einfluss auf die Gesamtaussage der Sicherheitsanalysen haben. Eine deskriptive Auflistung der UE, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, nach SOC und PT befindet sich im Anhang 4-G.

### UE, die zum Behandlungsabbruch führen, nach Abbruchgrund

Tabelle 4-72: Ergebnisse für UE, die zum Behandlungsabbruch führen, nach Abbruchgrund aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abbruchgründe nach SOC und PT	Dupilumab + med. LZT N = 459	Placebo + med. LZT N = 466
	n (%)	n (%)
<b>Gepoolte Population – Teilpopulation (Post-BD-FEV1 ≥ 50 % vom Soll)</b>		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Gesamte SOC	1 (0,2)	0 (0,0)
Autoimmunhämolytische Anämie	1 (0,2)	0 (0,0)
<b>Herzerkrankungen</b>		
Gesamte SOC	1 (0,2)	2 (0,4)
Kardiogener Schock	1 (0,2)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,2)
Angina pectoris instabil	0 (0,0)	1 (0,2)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Gesamte SOC	1 (0,2)	0 (0,0)
Morbus Crohn	1 (0,2)	0 (0,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Gesamte SOC	1 (0,2)	2 (0,4)
Plötzlicher Tod	1 (0,2)	2 (0,4)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Gesamte SOC	5 (1,1)	3 (0,6)
COVID-19	1 (0,2)	0 (0,0)
Herpes zoster	1 (0,2)	0 (0,0)
Latente Tuberkulose	1 (0,2)	0 (0,0)

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

Abbruchgründe nach SOC und PT	Dupilumab + med. LZT N = 459	Placebo + med. LZT N = 466
	n (%)	n (%)
Ophthalmischer Herpes zoster	1 (0,2)	1 (0,2)
Verdacht auf COVID-19-Infektion	1 (0,2)	0 (0,0)
COVID-19-Lungenentzündung	0 (0,0)	1 (0,2)
Septischer Schock	0 (0,0)	1 (0,2)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
Gesamte SOC	7 (1,5)	4 (0,9)
Adenokarzinom des Kolons	1 (0,2)	1 (0,2)
Blasenübergangszellkarzinom	1 (0,2)	0 (0,0)
Glioblastom	1 (0,2)	0 (0,0)
Lungenkarzinom nicht spezifizierten Zelltyps Stadium IV	1 (0,2)	0 (0,0)
Neubildung der Lunge bösartig	1 (0,2)	0 (0,0)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	1 (0,2)	0 (0,0)
Rektalkarzinom	1 (0,2)	0 (0,0)
Invasives duktales Mammakarzinom	0 (0,0)	1 (0,2)
Pankreaskarzinom mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,2)
Prostatakarzinom	0 (0,0)	1 (0,2)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Gesamte SOC	1 (0,2)	1 (0,2)
Hirnblutung	1 (0,2)	0 (0,0)
Apoplektischer Insult	0 (0,0)	1 (0,2)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Gesamte SOC	0 (0,0)	1 (0,2)
Chronische respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	1 (0,2)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Gesamte SOC	1 (0,2)	1 (0,2)
Psoriasis	1 (0,2)	0 (0,0)
Dermatitis allergisch	0 (0,0)	1 (0,2)
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll) der Sicherheitspopulation. COVID-19: Coronavirus Disease 2019; $FEV_1$ : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i>		

Bezogen auf die gepoolte Population der Studien BOREAS und NOTUS brachen insgesamt 18 Patienten im Dupilumab-Arm und 14 Patienten im Kontrollarm die Behandlung aufgrund von UE ab. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-69). Die UE, die zum Behandlungsabbruch führen, sind nach SOC und PT in Tabelle 4-72 dargestellt.

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

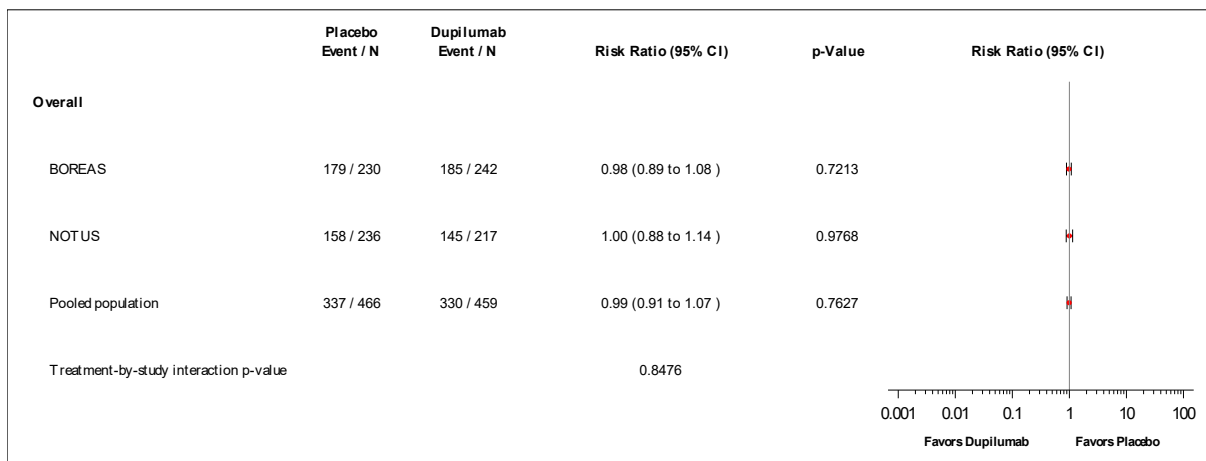


Abbildung 4-75: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

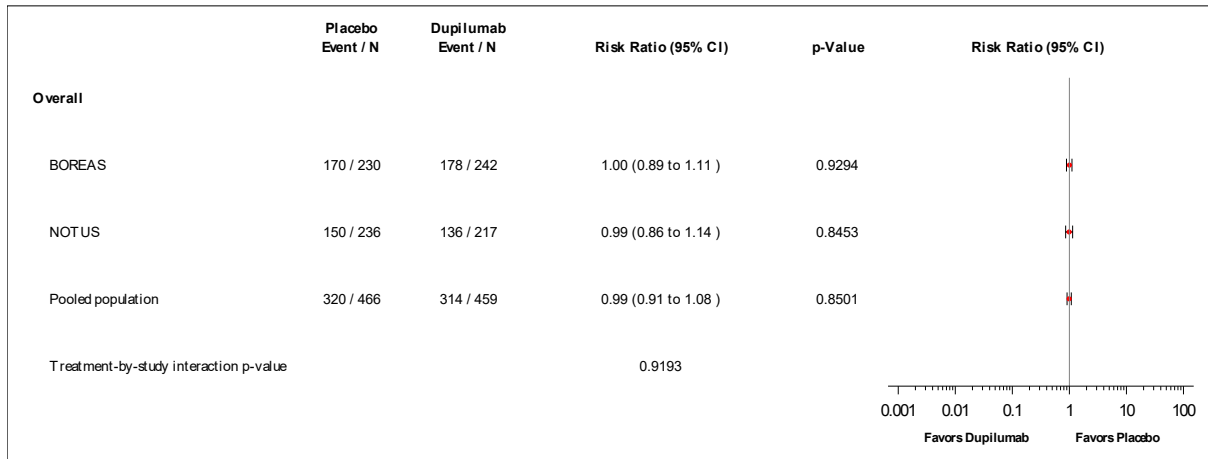


Abbildung 4-76: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UE zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

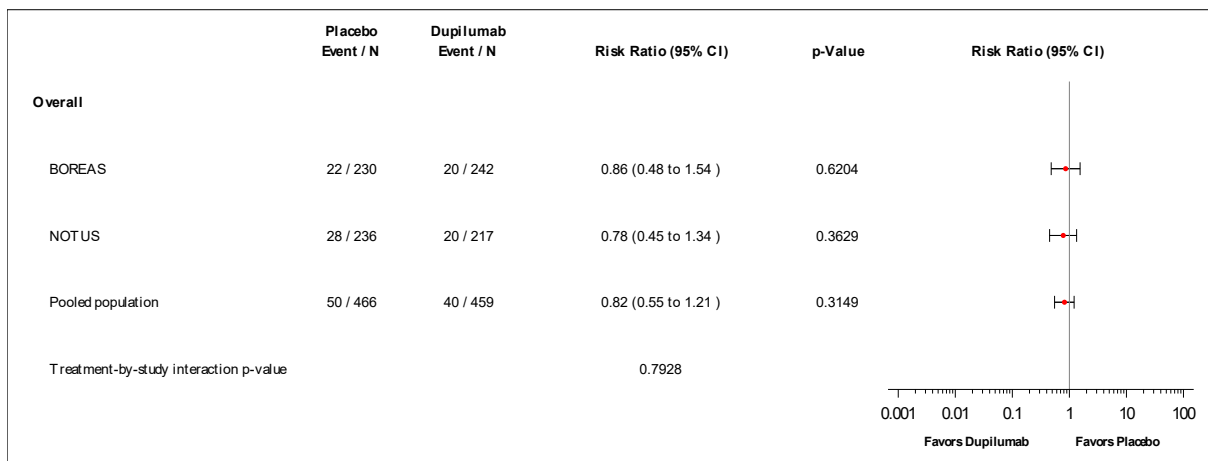


Abbildung 4-77: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UE zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

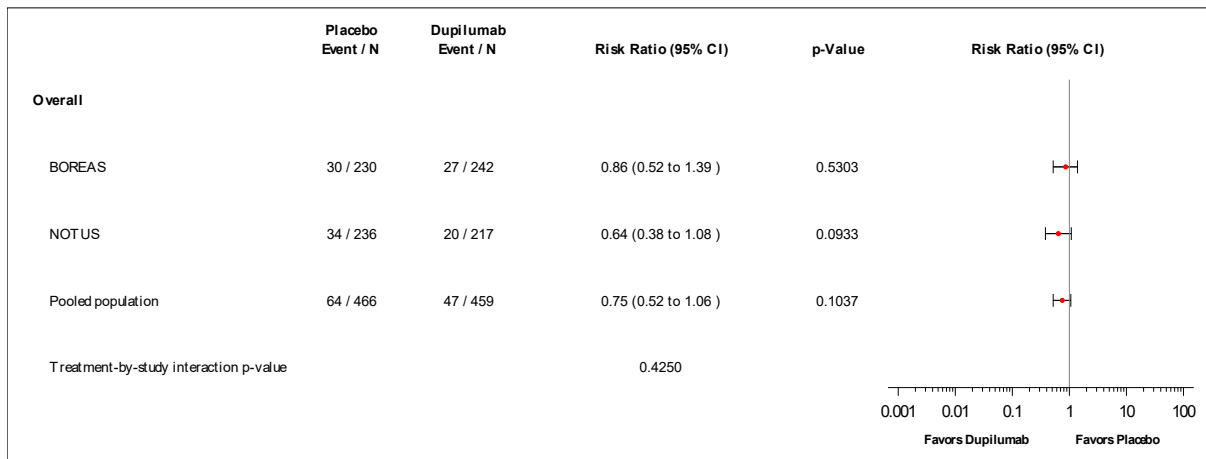


Abbildung 4-78: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für SUE zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

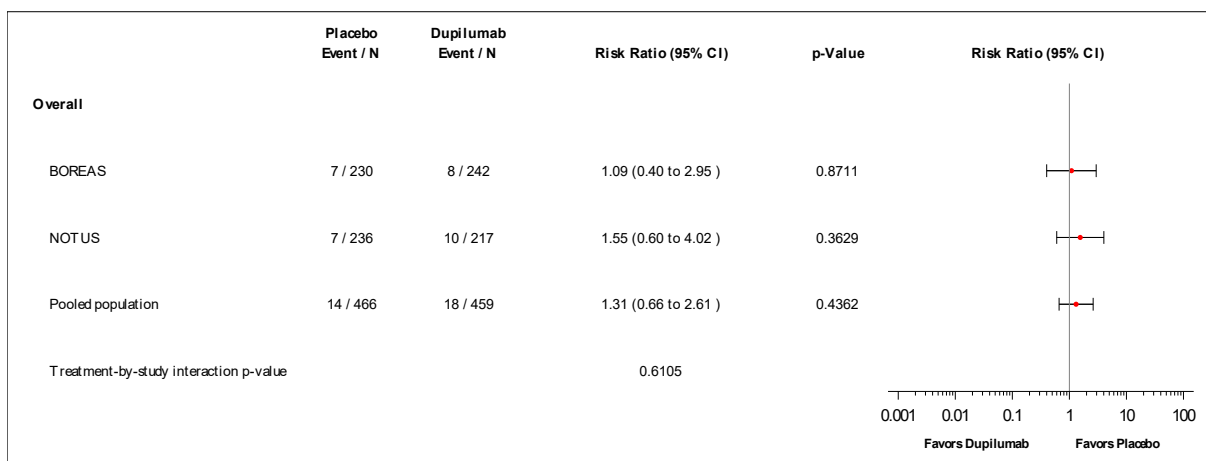


Abbildung 4-79: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE, die zum Behandlungsabbruch führen, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



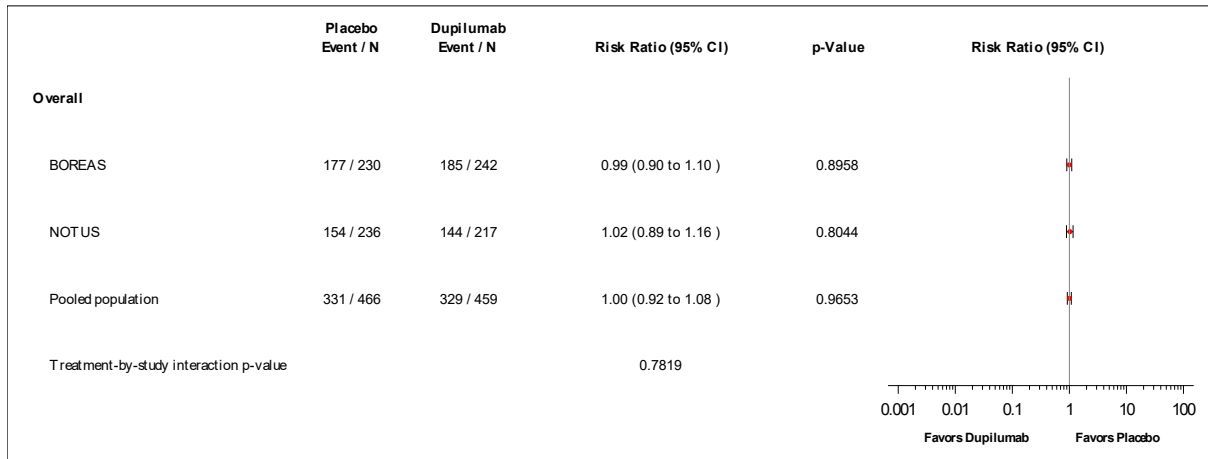


Abbildung 4-80: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

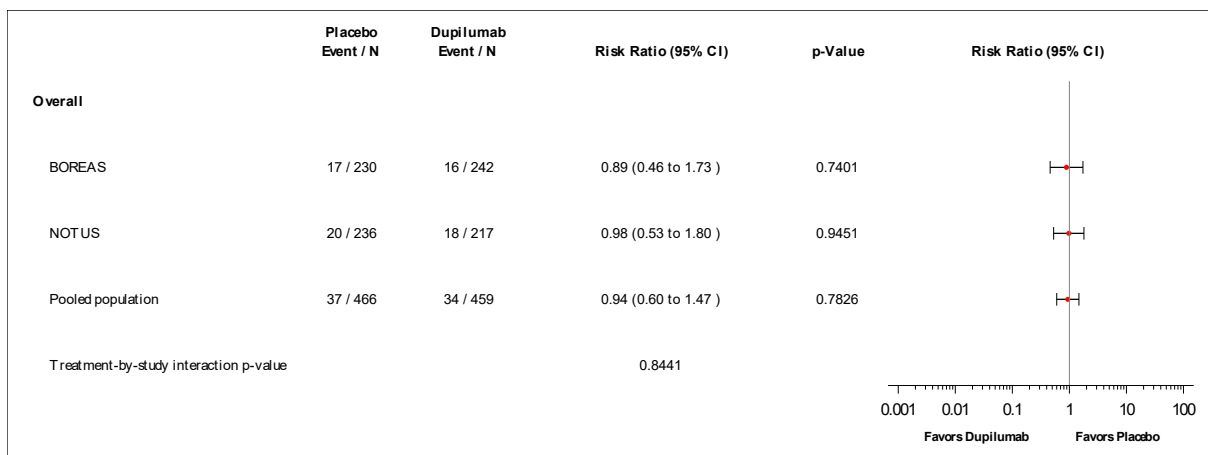


Abbildung 4-81: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UE ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

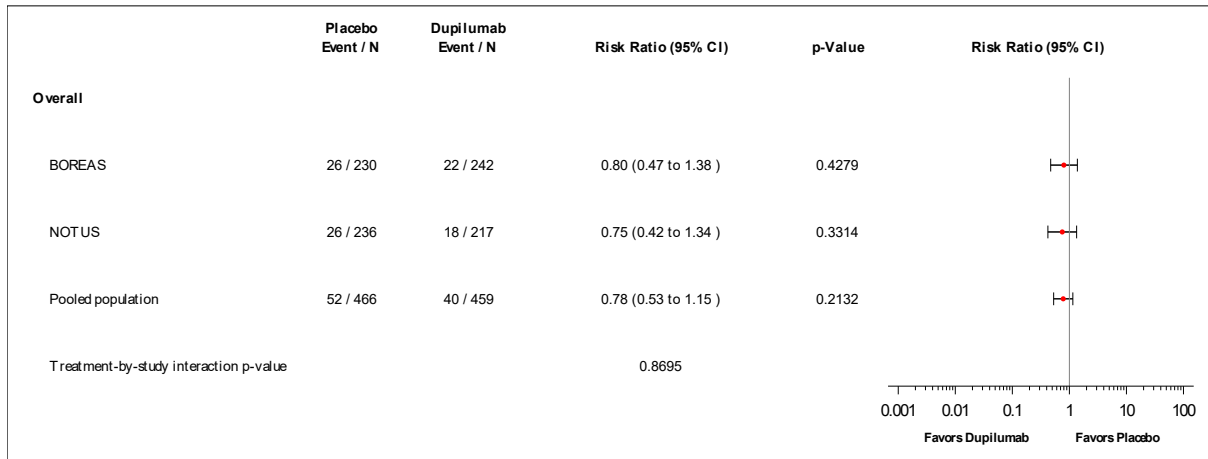


Abbildung 4-82: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsspezifischer Ereignisse zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

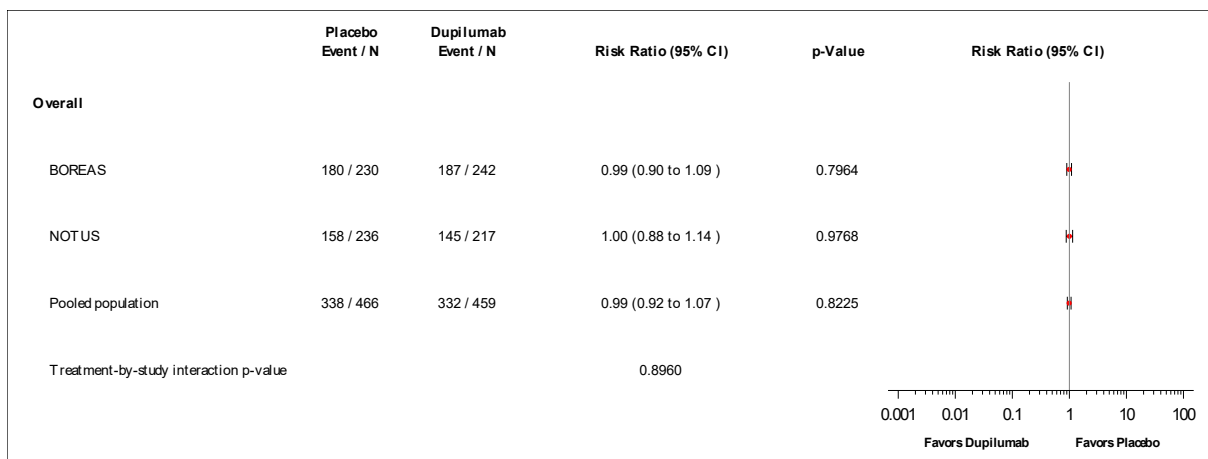


Abbildung 4-83: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

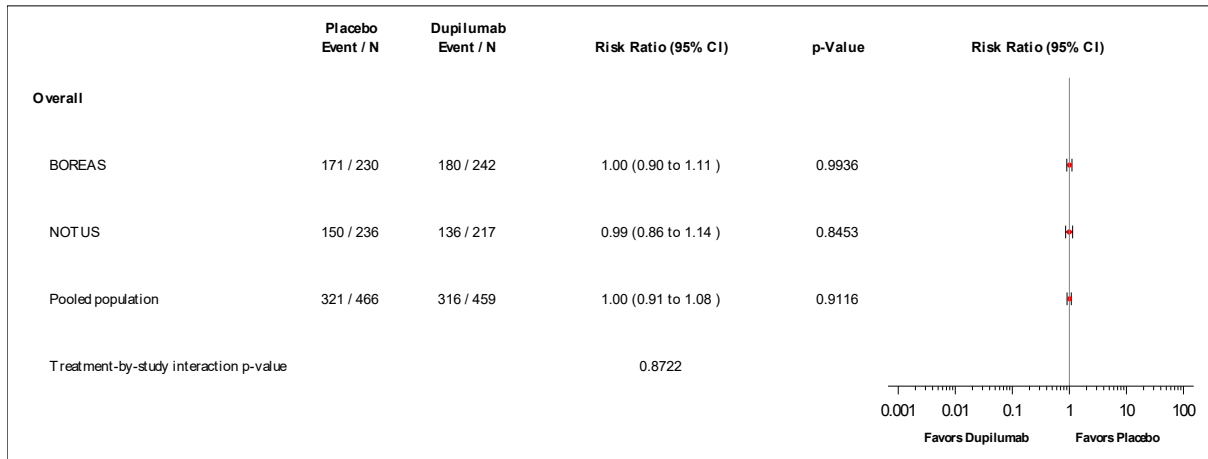


Abbildung 4-84: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

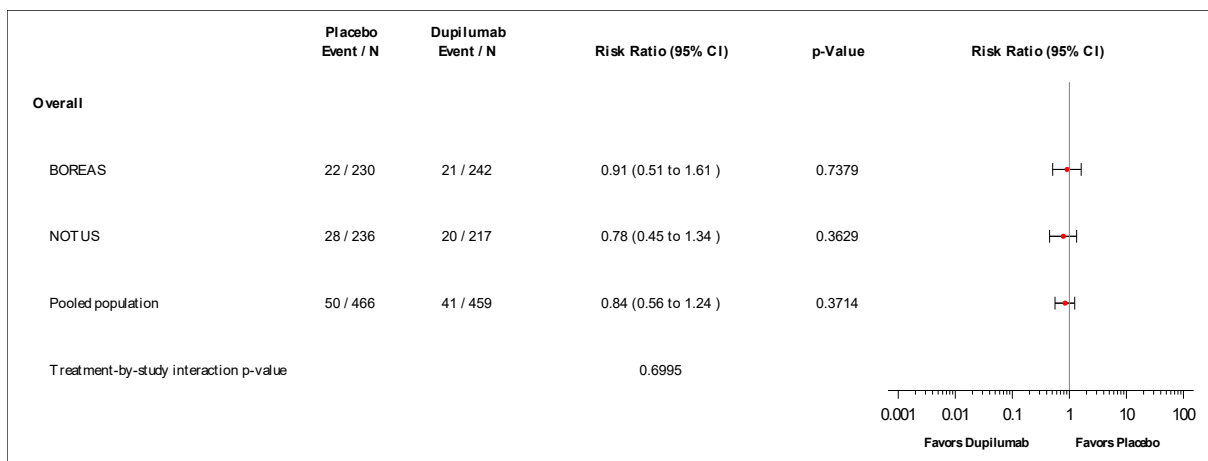


Abbildung 4-85: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

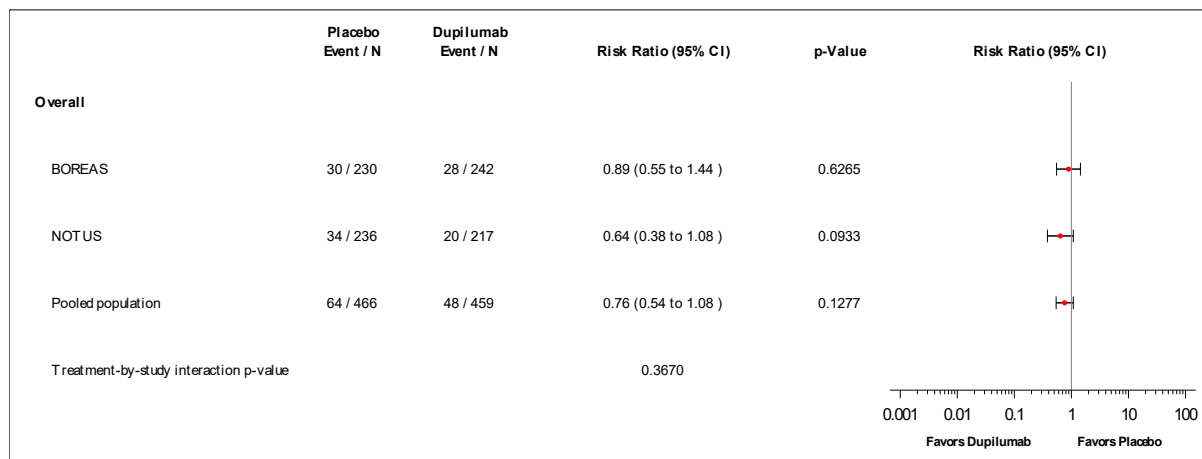


Abbildung 4-86: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für SUE unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

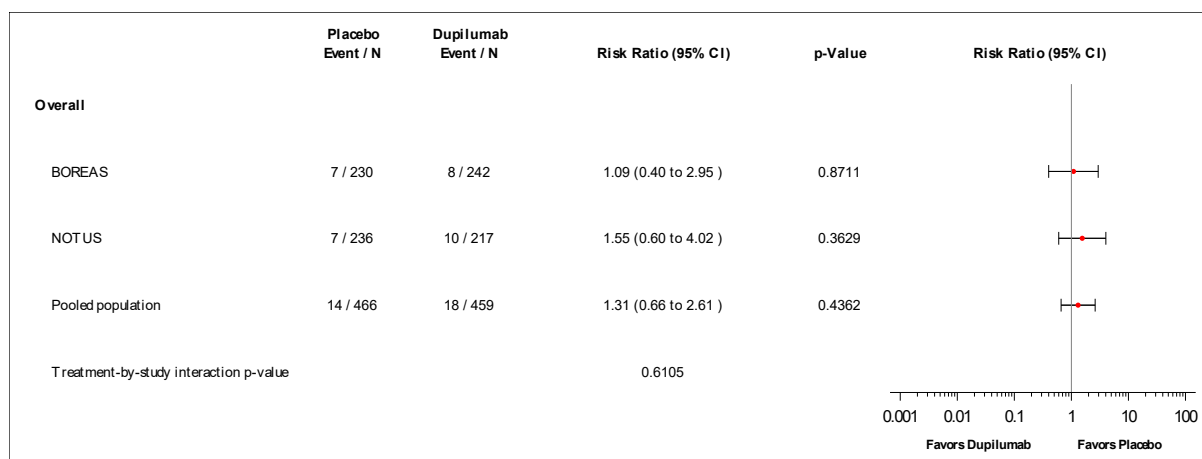


Abbildung 4-87: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE, die zum Behandlungsabbruch führen, unter Berücksichtigung der Ereignisse, die nach dem Datenschnitt vom 08.02.2023 in der Studie BOREAS aufgetreten sind, der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS für die Gesamtraten der UE, nicht-schweren UE, schweren UE, SUE sowie UE, die zum Behandlungsabbruch führen, zeigt für den Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zu Woche 52 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-75 bis Abbildung 4-79). Die Ergebnisse wären somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studien BOREAS und NOTUS zeigt die IPD-Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Für die Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse zeigt die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS für die Gesamtraten der UE, schweren UE und SUE eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-80 bis Abbildung 4-82). Analog zu den Ergebnissen der Studien BOREAS und NOTUS zeigt die IPD-Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Für die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Ereignisse, die in der Studie BOREAS nach dem im Zulassungsantrag präsentierten Datenschnitt vom 08.02.2023 aufgetreten sind, zeigt die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS für die Gesamtraten der UE, nicht-schweren UE, schweren UE, SUE sowie UE, die zum Behandlungsabbruch führen, eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-83 bis Abbildung 4-87). Analog zu den Ergebnissen der Studien BOREAS und NOTUS zeigt die IPD-Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### **4.3.1.3.1.9.2 UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)**

Im Folgenden werden UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, dargestellt. Es werden solche Ereignisse gezeigt, die in mindestens einer Studie (BOREAS oder NOTUS) bzw. in der gepoolten Population bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten eines Studienarms auftraten.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	242	11 (4,5)	230	9 (3,9)	1,17 [0,47; 2,88]; 0,7335 1,16 [0,49; 2,76]; 0,7336 0,63 [-3,01; 4,27]; 0,7328
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	217	4 (1,8)	236	10 (4,2)	0,42 [0,13; 1,38]; 0,1534 0,44 [0,14; 1,37]; 0,1548 -2,39 [-5,53; 0,75]; 0,1348
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	15 (3,3)	466	19 (4,1)	0,79 [0,39; 1,57]; 0,4939 0,80 [0,41; 1,55]; 0,4991 -1,14 [-3,57; 1,29]; 0,3575
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	242	17 (7,0)	230	18 (7,8)	0,89 [0,45; 1,78]; 0,7401 0,90 [0,47; 1,70]; 0,7401 -0,80 [-5,55; 3,95]; 0,7403
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	217	6 (2,8)	236	12 (5,1)	0,53 [0,20; 1,44]; 0,2141 0,54 [0,21; 1,43]; 0,2154 -2,32 [-5,88; 1,24]; 0,2012
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	23 (5,0)	466	30 (6,4)	0,75 [0,43; 1,31]; 0,3129 0,77 [0,45; 1,30]; 0,3202 -1,78 [-4,62; 1,07]; 0,2201

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	242	46 (19,0)	230	37 (16,1)	1,22 [0,76; 1,97]; 0,4055 1,18 [0,80; 1,75]; 0,4062 2,92 [-3,95; 9,79]; 0,4040
Diarrhö	242	17 (7,0)	230	6 (2,6)	2,82 [1,09; 7,30]; 0,0327 2,69 [1,08; 6,73]; 0,0340 4,42 [0,58; 8,25]; 0,0240
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	217	20 (9,2)	236	35 (14,8)	0,58 [0,32; 1,05]; 0,0706 0,62 [0,37; 1,04]; 0,0723 -5,61 [-11,58; 0,35]; 0,0650
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	66 (14,4)	466	72 (15,5)	0,91 [0,63; 1,30]; 0,5912 0,93 [0,68; 1,26]; 0,6341 -1,95 [-6,52; 2,61]; 0,4015
Diarrhö	459	20 (4,4)	466	10 (2,1)	2,02 [0,93; 4,38]; 0,0757 1,98 [0,94; 4,17]; 0,0737 1,07 [-1,25; 3,38]; 0,3654
Gastritis	459	12 (2,6)	466	4 (0,9)	2,81 [1,04; 7,54]; 0,0407 <sup>b</sup> 3,05 [0,99; 9,42]; 0,0520 1,76 [0,07; 3,44]; 0,0412
Zahnschmerzen	459	10 (2,2)	466	5 (1,1)	2,05 [0,69; 6,05]; 0,1942 2,03 [0,70; 5,89]; 0,1944 1,30 [-0,43; 3,04]; 0,1411
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	242	24 (9,9)	230	11 (4,8)	2,19 [1,05; 4,59]; 0,0377 2,07 [1,04; 4,14]; 0,0390 5,13 [0,46; 9,81]; 0,0316

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	217	12 (5,5)	236	9 (3,8)	1,48 [0,61; 3,58]; 0,3885 1,45 [0,62; 3,38]; 0,3888 1,72 [-2,20; 5,63]; 0,3890
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	36 (7,8)	466	20 (4,3)	1,87 [1,06; 3,29]; 0,0295 1,80 [1,06; 3,07]; 0,0295 3,18 [0,08; 6,27]; 0,0442
<b>SOC: Leber- und Gallenerkrankungen</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	11 (2,4)	466	8 (1,7)	1,36 [0,54; 3,44]; 0,5089 1,34 [0,55; 3,31]; 0,5215 1,42 [-1,83; 4,67]; 0,3924
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	242	100 (41,3)	230	105 (45,7)	0,84 [0,58; 1,21]; 0,3435 0,91 [0,74; 1,11]; 0,3435 -4,33 [-13,29; 4,63]; 0,3430
Bronchitis	242	8 (3,3)	230	12 (5,2)	0,62 [0,25; 1,55]; 0,3073 0,63 [0,26; 1,53]; 0,3079 -1,91 [-5,57; 1,75]; 0,3054
COVID-19	242	10 (4,1)	230	13 (5,7)	0,72 [0,31; 1,68]; 0,4455 0,73 [0,33; 1,64]; 0,4457 -1,52 [-5,43; 2,39]; 0,4451
Nasopharyngitis	242	20 (8,3)	230	24 (10,4)	0,77 [0,41; 1,44]; 0,4190 0,79 [0,45; 1,40]; 0,4192 -2,17 [-7,44; 3,10]; 0,4189
Infektion der oberen Atemwege	242	22 (9,1)	230	23 (10,0)	0,90 [0,49; 1,67]; 0,7370 0,91 [0,52; 1,59]; 0,7370 -0,91 [-6,23; 4,41]; 0,7372



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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
Harnwegsinfektion	242	11 (4,5)	230	3 (1,3)	3,60 [0,99; 13,13]; 0,0520 3,48 [0,98; 12,37]; 0,0534 3,24 [0,23; 6,26]; 0,0351
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	217	84 (38,7)	236	100 (42,4)	0,86 [0,59; 1,25]; 0,4283 0,91 [0,73; 1,14]; 0,4292 -3,66 [-12,73; 5,40]; 0,4276
Bronchitis	217	9 (4,1)	236	12 (5,1)	0,81 [0,33; 1,96]; 0,6363 0,82 [0,35; 1,90]; 0,6365 -0,94 [-4,81; 2,93]; 0,6343
COVID-19	217	21 (9,7)	236	23 (9,7)	0,99 [0,53; 1,85]; 0,9804 0,99 [0,57; 1,74]; 0,9804 -0,07 [-5,54; 5,40]; 0,9804
Nasopharyngitis	217	10 (4,6)	236	21 (8,9)	0,49 [0,23; 1,08]; 0,0764 0,52 [0,25; 1,08]; 0,0780 -4,29 [-8,88; 0,30]; 0,0670
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	184 (40,1)	466	205 (44,0)	0,85 [0,65; 1,10]; 0,2180 0,91 [0,78; 1,06]; 0,2178 -4,00 [-10,37; 2,36]; 0,2178
Akute Sinusitis	459	11 (2,4)	466	2 (0,4)	4,13 [1,38; 12,34]; 0,0111 <sup>b</sup> 5,57 [1,24; 25,06]; 0,0252 2,16 [-0,20; 4,51]; 0,0723
Bronchitis	459	17 (3,7)	466	24 (5,2)	0,71 [0,38; 1,34]; 0,2917 0,72 [0,39; 1,33]; 0,2925 -1,45 [-4,10; 1,19]; 0,2814
COVID-19	459	31 (6,8)	466	36 (7,7)	0,89 [0,54; 1,46]; 0,6338 0,90 [0,57; 1,42]; 0,6446 -1,03 [-4,19; 2,13]; 0,5226
Grippe	459	12 (2,6)	466	7 (1,5)	1,78 [0,69; 4,58]; 0,2288 1,76 [0,70; 4,44]; 0,2290 1,07 [-0,74; 2,89]; 0,2462
Nasopharyngitis	459	30 (6,5)	466	45 (9,7)	0,65 [0,40; 1,05]; 0,0759 0,67 [0,43; 1,05]; 0,0785 -3,38 [-6,85; 0,08]; 0,0555

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
Rhinitis	459	11 (2,4)	466	10 (2,1)	1,12 [0,47; 2,66]; 0,8014 1,11 [0,48; 2,60]; 0,8018 0,27 [-1,67; 2,21]; 0,7824
Infektion der oberen Atemwege	459	28 (6,1)	466	28 (6,0)	0,97 [0,56; 1,68]; 0,9242 0,97 [0,59; 1,61]; 0,9111 0,30 [-2,20; 2,80]; 0,8141
Harnwegsinfektion	459	12 (2,6)	466	8 (1,7)	1,50 [0,61; 3,71]; 0,3807 1,50 [0,62; 3,63]; 0,3714 -0,13 [-2,29; 2,02]; 0,9041
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	242	31 (12,8)	230	39 (17,0)	0,72 [0,43; 1,20]; 0,2071 0,76 [0,49; 1,17]; 0,2078 -4,15 [-10,59; 2,29]; 0,2063
Unabsichtliche Überdosierung	242	10 (4,1)	230	15 (6,5)	0,62 [0,27; 1,41]; 0,2511 0,63 [0,29; 1,38]; 0,2518 -2,39 [-6,46; 1,68]; 0,2491
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	217	26 (12,0)	236	30 (12,7)	0,93 [0,53; 1,64]; 0,8136 0,94 [0,58; 1,54]; 0,8137 -0,73 [-6,81; 5,35]; 0,8134
Unabsichtliche Überdosierung	217	14 (6,5)	236	13 (5,5)	1,18 [0,54; 2,58]; 0,6724 1,17 [0,56; 2,44]; 0,6724 0,94 [-3,45; 5,33]; 0,6730
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	57 (12,4)	466	69 (14,8)	0,81 [0,55; 1,18]; 0,2735 0,83 [0,60; 1,15]; 0,2696 -2,34 [-6,75; 2,07]; 0,2975
Unabsichtliche Überdosierung	459	24 (5,2)	466	28 (6,0)	0,87 [0,49; 1,52]; 0,6172 0,87 [0,51; 1,49]; 0,6199 -0,86 [-3,84; 2,12]; 0,5715

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>SOC: Untersuchungen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	242	7 (2,9)	230	16 (7,0)	0,40 [0,16; 0,99]; 0,0474 0,42 [0,17; 0,99]; 0,0485 -4,06 [-7,98; -0,15]; 0,0421
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	11 (2,4)	466	24 (5,2)	0,44 [0,21; 0,91]; 0,0277 0,46 [0,23; 0,92]; 0,0281 -2,51 [-4,93; -0,09]; 0,0423
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	242	14 (5,8)	230	15 (6,5)	0,88 [0,41; 1,87]; 0,7393 0,89 [0,44; 1,80]; 0,7394 -0,74 [-5,09; 3,61]; 0,7395
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	217	12 (5,5)	236	14 (5,9)	0,93 [0,42; 2,06]; 0,8542 0,93 [0,44; 1,97]; 0,8542 -0,40 [-4,70; 3,89]; 0,8540
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	26 (5,7)	466	29 (6,2)	0,90 [0,52; 1,56]; 0,7129 0,91 [0,54; 1,52]; 0,7128 -0,57 [-3,62; 2,48]; 0,7152
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	242	35 (14,5)	230	37 (16,1)	0,88 [0,53; 1,46]; 0,6241 0,90 [0,59; 1,38]; 0,6242 -1,62 [-8,14; 4,89]; 0,6243
Arthralgie	242	7 (2,9)	230	11 (4,8)	0,59 [0,23; 1,56]; 0,2893 0,60 [0,24; 1,54]; 0,2900 -1,89 [-5,37; 1,59]; 0,2867

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
Rückenschmerzen	242	14 (5,8)	230	9 (3,9)	1,51 [0,64; 3,56]; 0,3485 1,48 [0,65; 3,36]; 0,3492 1,87 [-2,00; 5,75]; 0,3428
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	217	26 (12,0)	236	29 (12,3)	0,97 [0,55; 1,71]; 0,9205 0,98 [0,59; 1,60]; 0,9206 -0,31 [-6,34; 5,73]; 0,9205
Rückenschmerzen	217	11 (5,1)	236	8 (3,4)	1,52 [0,60; 3,87]; 0,3766 1,50 [0,61; 3,66]; 0,3770 1,68 [-2,05; 5,41]; 0,3769
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	61 (13,3)	466	66 (14,2)	0,92 [0,63; 1,34]; 0,6653 0,93 [0,67; 1,29]; 0,6621 -0,92 [-5,33; 3,50]; 0,6843
Arthralgie	459	14 (3,1)	466	15 (3,2)	0,93 [0,44; 1,96]; 0,8508 0,93 [0,45; 1,91]; 0,8426 0,16 [-2,09; 2,41]; 0,8874
Rückenschmerzen	459	25 (5,4)	466	17 (3,6)	1,51 [0,81; 2,85]; 0,1974 1,49 [0,81; 2,72]; 0,1980 1,77 [-0,91; 4,46]; 0,1958
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	11 (2,4)	466	10 (2,1)	1,10 [0,46; 2,63]; 0,8244 1,10 [0,47; 2,57]; 0,8243 0,20 [-1,68; 2,09]; 0,8321
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	242	35 (14,5)	230	28 (12,2)	1,22 [0,71; 2,08]; 0,4657 1,19 [0,75; 1,89]; 0,4662 2,29 [-3,85; 8,43]; 0,4641

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
Kopfschmerzen	242	25 (10,3)	230	13 (5,7)	1,92 [0,96; 3,86]; 0,0662 1,83 [0,96; 3,49]; 0,0677 4,68 [-0,19; 9,55]; 0,0598
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	217	23 (10,6)	236	25 (10,6)	1,00 [0,55; 1,82]; 0,9984 1,00 [0,58; 1,71]; 0,9984 0,01 [-5,68; 5,69]; 0,9984
Kopfschmerzen	217	18 (8,3)	236	17 (7,2)	1,17 [0,58; 2,33]; 0,6643 1,15 [0,61; 2,18]; 0,6643 1,09 [-3,86; 6,04]; 0,6648
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	58 (12,6)	466	53 (11,4)	1,12 [0,75; 1,66]; 0,5837 1,10 [0,78; 1,57]; 0,5788 1,06 [-3,12; 5,25]; 0,6184
Kopfschmerzen	459	43 (9,4)	466	30 (6,4)	1,50 [0,92; 2,44]; 0,1016 1,45 [0,93; 2,28]; 0,1020 2,94 [-0,57; 6,45]; 0,1005
<b>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	242	4 (1,7)	230	11 (4,8)	0,33 [0,10; 1,07]; 0,0647 0,35 [0,11; 1,07]; 0,0660 -3,13 [-6,33; 0,07]; 0,0552
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	7 (1,5)	466	16 (3,4)	0,43 [0,17; 1,05]; 0,0631 0,43 [0,18; 1,05]; 0,0632 -1,69 [-3,71; 0,33]; 0,1017
<b>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	11 (2,4)	466	16 (3,4)	0,69 [0,31; 1,50]; 0,3432 0,69 [0,33; 1,48]; 0,3443 -1,11 [-3,28; 1,05]; 0,3134

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	242	34 (14,0)	230	37 (16,1)	0,85 [0,51; 1,41]; 0,5366 0,87 [0,57; 1,34]; 0,5366 -2,04 [-8,51; 4,44]; 0,5367
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	217	14 (6,5)	236	23 (9,7)	0,64 [0,32; 1,28]; 0,2046 0,66 [0,35; 1,26]; 0,2059 -3,29 [-8,31; 1,72]; 0,1973
COPD	217	4 (1,8)	236	12 (5,1)	0,35 [0,11; 1,11]; 0,0739 0,36 [0,12; 1,11]; 0,0755 -3,24 [-6,58; 0,09]; 0,0567
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	48 (10,5)	466	60 (12,9)	0,77 [0,51; 1,16]; 0,2080 0,80 [0,56; 1,14]; 0,2176 -2,82 [-6,78; 1,14]; 0,1620
COPD	459	13 (2,8)	466	21 (4,5)	0,62 [0,30; 1,25]; 0,1775 0,63 [0,32; 1,24]; 0,1788 -1,84 [-4,30; 0,62]; 0,1423
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	242	8 (3,3)	230	15 (6,5)	0,49 [0,20; 1,18]; 0,1119 0,51 [0,22; 1,18]; 0,1131 -3,22 [-7,13; 0,70]; 0,1073
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	11 (2,4)	466	23 (4,9)	0,46 [0,22; 0,96]; 0,0380 0,47 [0,23; 0,96]; 0,0389 -2,43 [-4,74; -0,12]; 0,0393

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	242	17 (7,0)	230	22 (9,6)	0,71 [0,37; 1,39]; 0,3186 0,73 [0,40; 1,35]; 0,3191 -2,54 [-7,53; 2,45]; 0,3181
Hypertonie	242	9 (3,7)	230	13 (5,7)	0,64 [0,27; 1,54]; 0,3232 0,66 [0,29; 1,51]; 0,3237 -1,93 [-5,76; 1,90]; 0,3217
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	217	12 (5,5)	236	16 (6,8)	0,80 [0,37; 1,75]; 0,5820 0,82 [0,39; 1,69]; 0,5823 -1,25 [-5,68; 3,18]; 0,5797
Hypertonie	217	10 (4,6)	236	10 (4,2)	1,09 [0,44; 2,68]; 0,8479 1,09 [0,46; 2,57]; 0,8478 0,37 [-3,43; 4,17]; 0,8481
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	29 (6,3)	466	38 (8,2)	0,75 [0,45; 1,24]; 0,2643 0,77 [0,48; 1,22]; 0,2636 -1,82 [-5,13; 1,49]; 0,2806
Hypertonie	459	19 (4,1)	466	23 (4,9)	0,83 [0,45; 1,55]; 0,5572 0,84 [0,46; 1,52]; 0,5565 -0,78 [-3,48; 1,91]; 0,5698
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Waren die Ereignisraten ≤ 1 %, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei der zugehörige p-Wert und die Konfidenzintervalle mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; COVID-19: Coronavirus Disease 2019; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

Für die in Tabelle 4-73 dargestellten UE nach SOC und PT zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Dupilumab für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Herzerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Leber- und Gallenerkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Erkrankungen des Nervensystems, Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Gefäßerkrankungen sowie für die PT Zahnschmerzen, Bronchitis, COVID-19, Grippe, Nasopharyngitis, Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege, Unabsichtliche Überdosierung, Arthralgie, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, COPD und Hypertonie.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dupilumab ergeben sich für das SOC Untersuchungen in der Studie BOREAS und in der gepoolten Population und für das SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes in der gepoolten Population. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab zeigt sich dagegen für das SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort in der Studie BOREAS und in der gepoolten Population und für das PT Diarrhö in der Studie BOREAS. Für das PT Harnwegsinfektion zeigt sich bei RD ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab in der Studie BOREAS. Zusätzlich zeigt sich in der gepoolten Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab für das PT Gastritis beim Peto-OR sowie RD und für das PT akute Sinusitis beim Peto-OR sowie dem RR (Tabelle 4-73).

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

Im Folgenden sind die Forest-Plots für UE nach SOC und PT dargestellt, die sowohl auf Einzelstudien- als auch in der IPD-Meta-Analyse analysiert wurden, d. h. jeweils bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten.



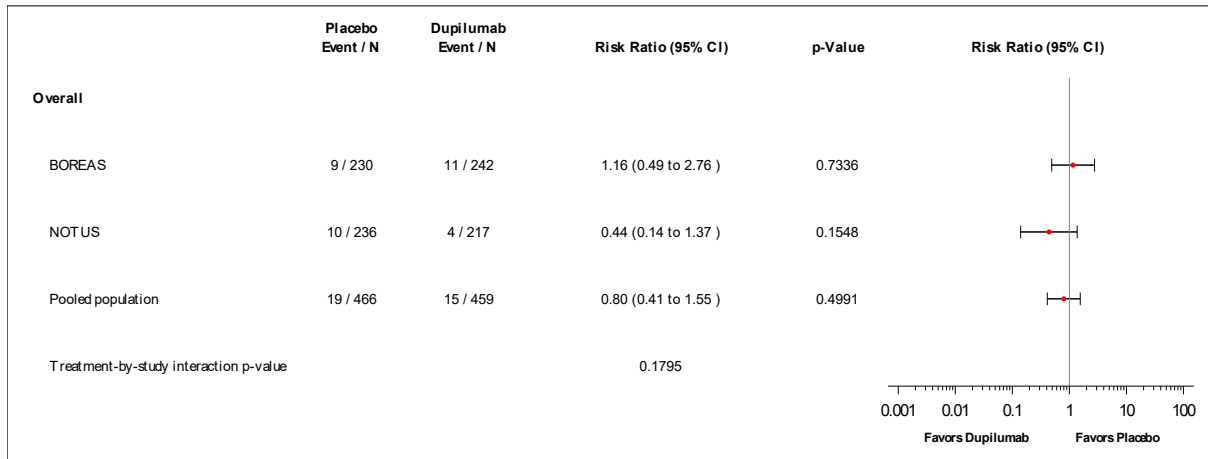


Abbildung 4-88: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

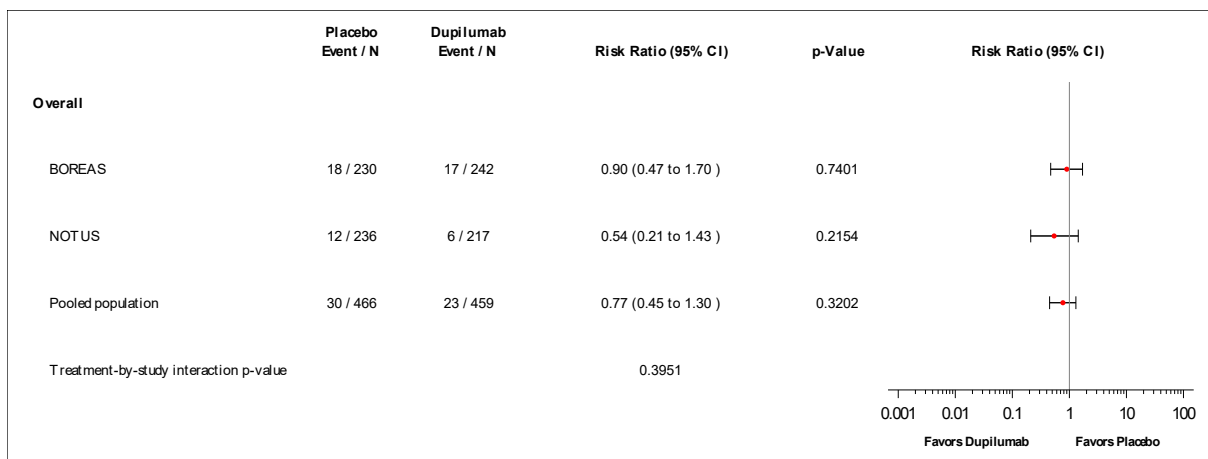


Abbildung 4-89: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Herzerkrankungen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

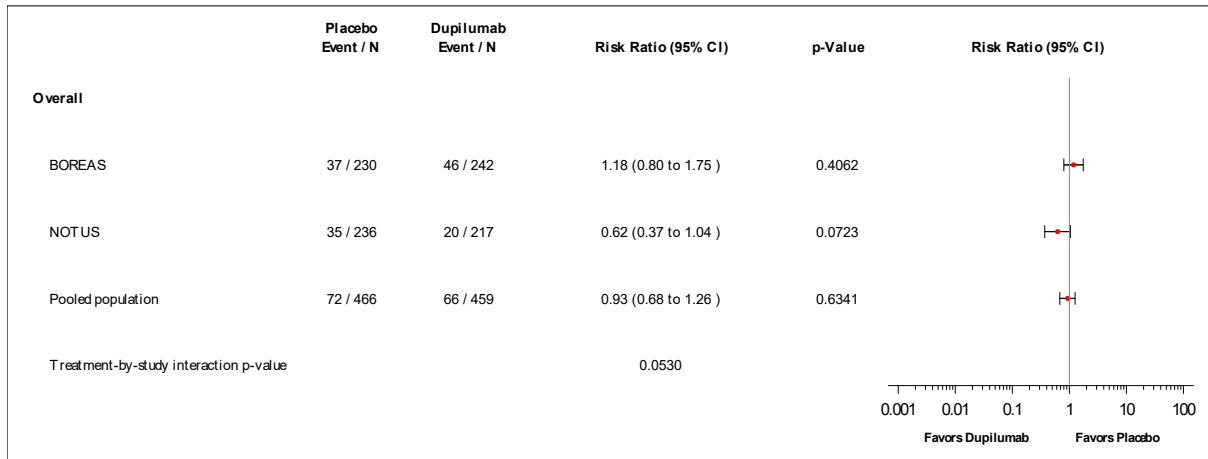


Abbildung 4-90: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

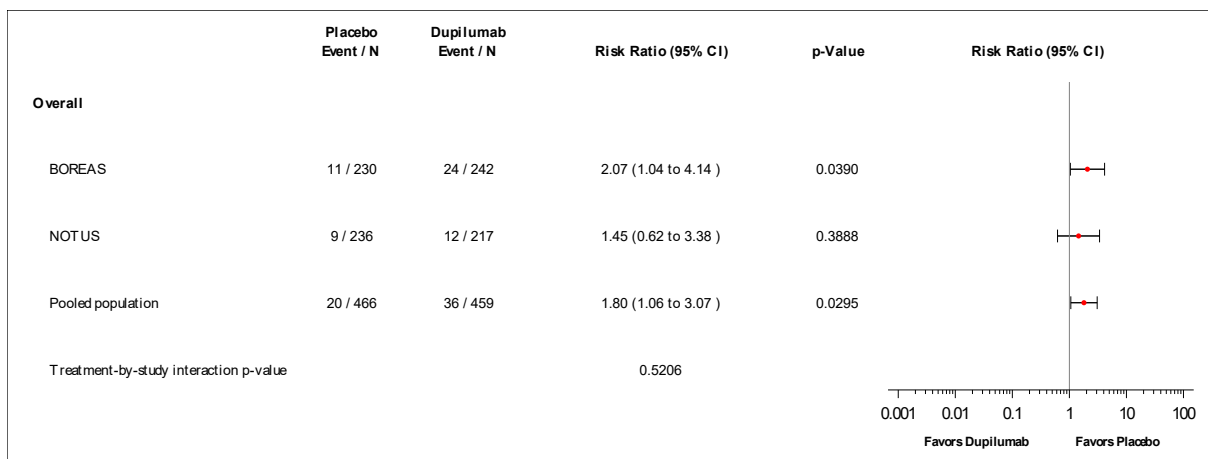


Abbildung 4-91: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

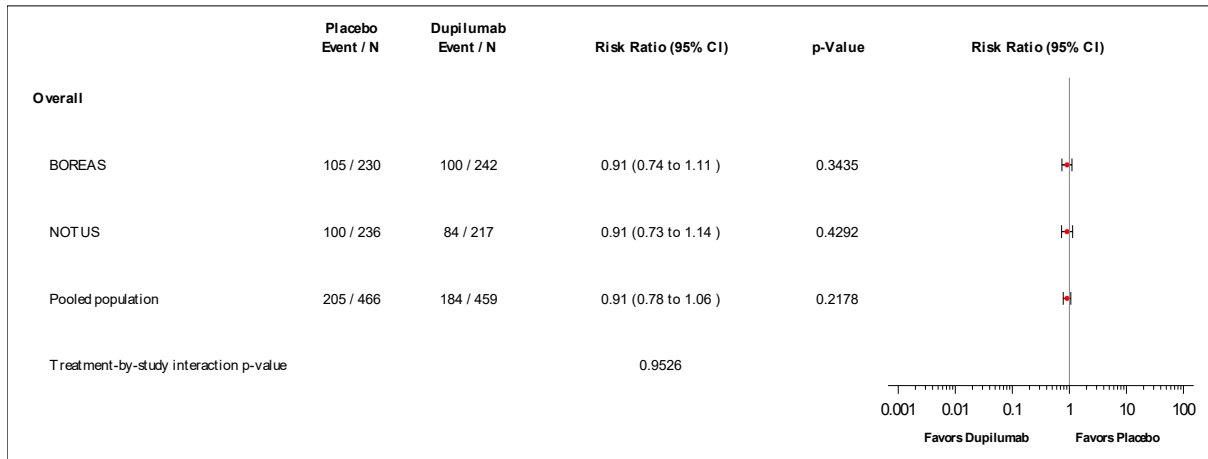


Abbildung 4-92: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

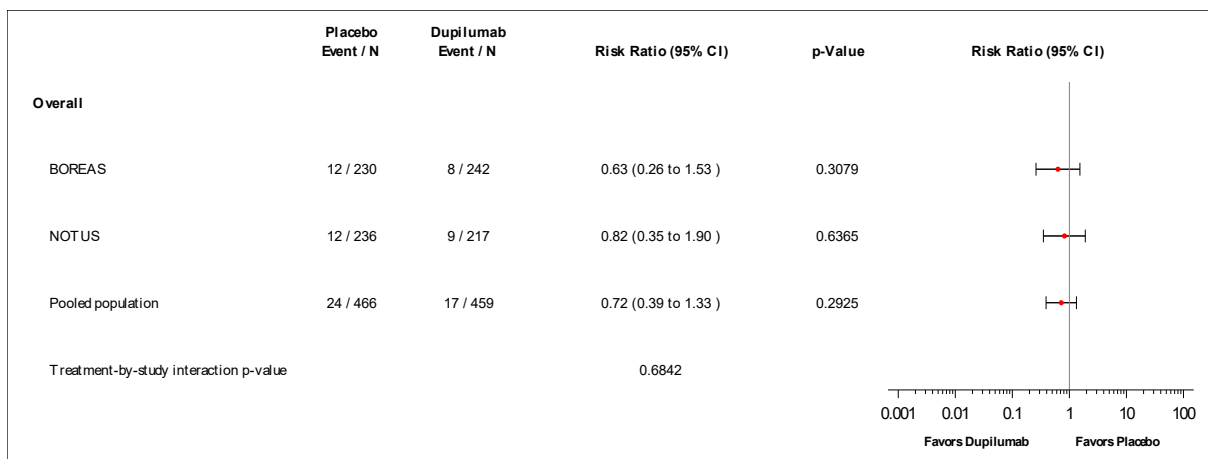


Abbildung 4-93: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT Bronchitis zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

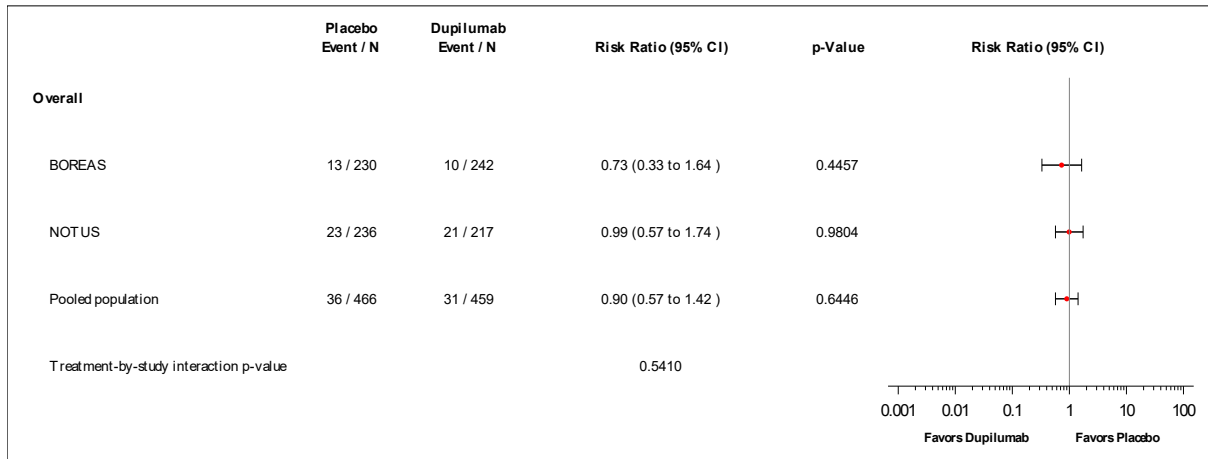


Abbildung 4-94: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT COVID-19 zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

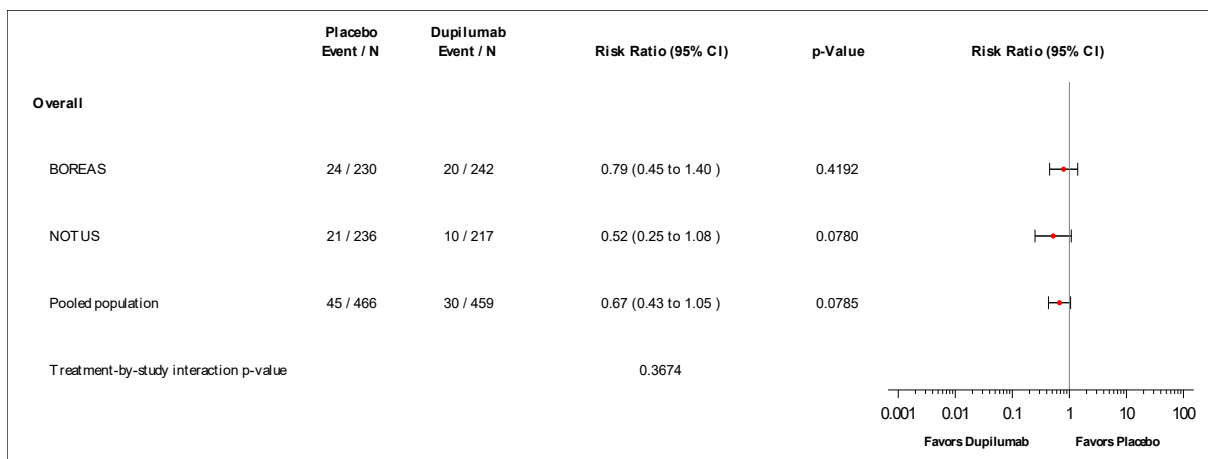


Abbildung 4-95: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT Nasopharyngitis zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

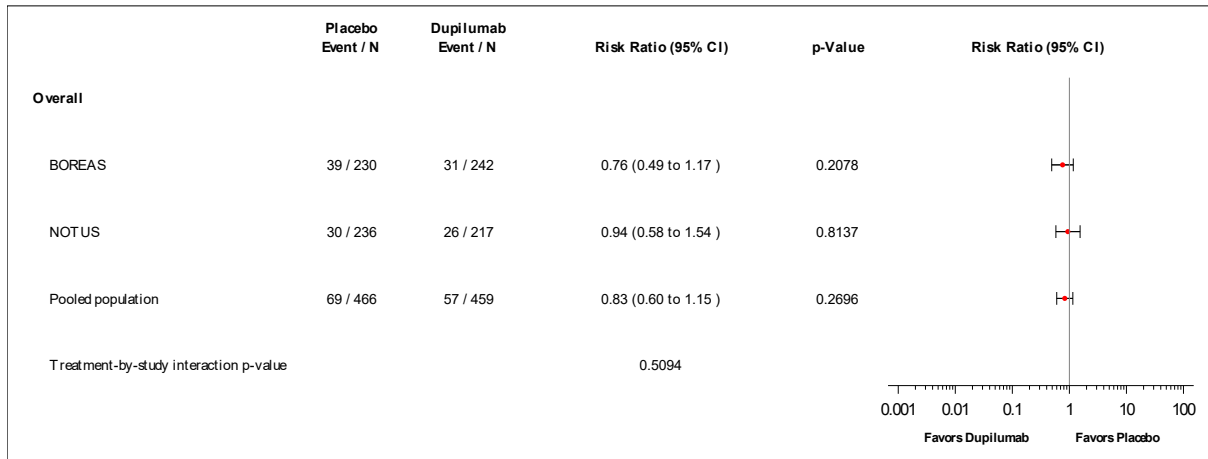


Abbildung 4-96: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

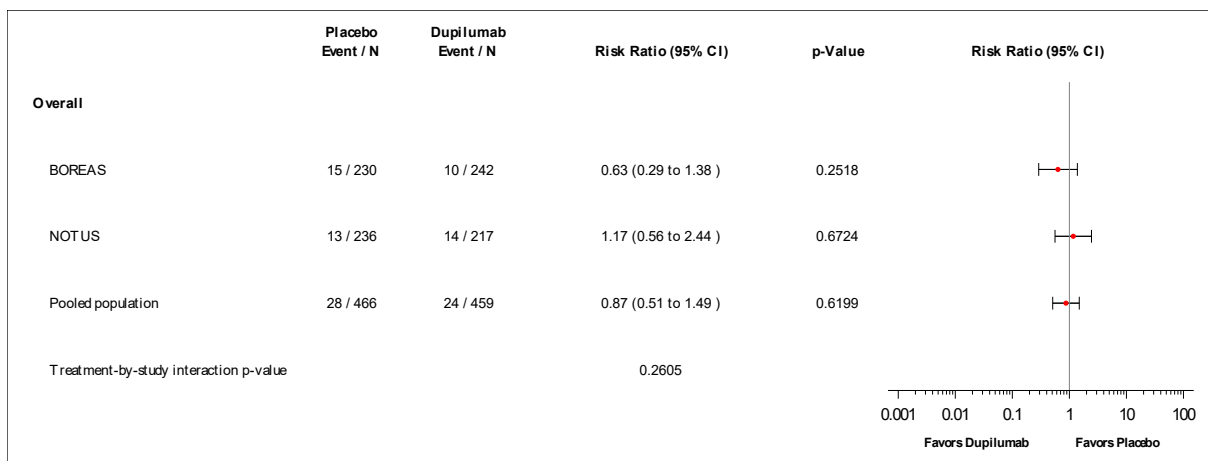


Abbildung 4-97: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT unabsichtliche Überdosierung zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

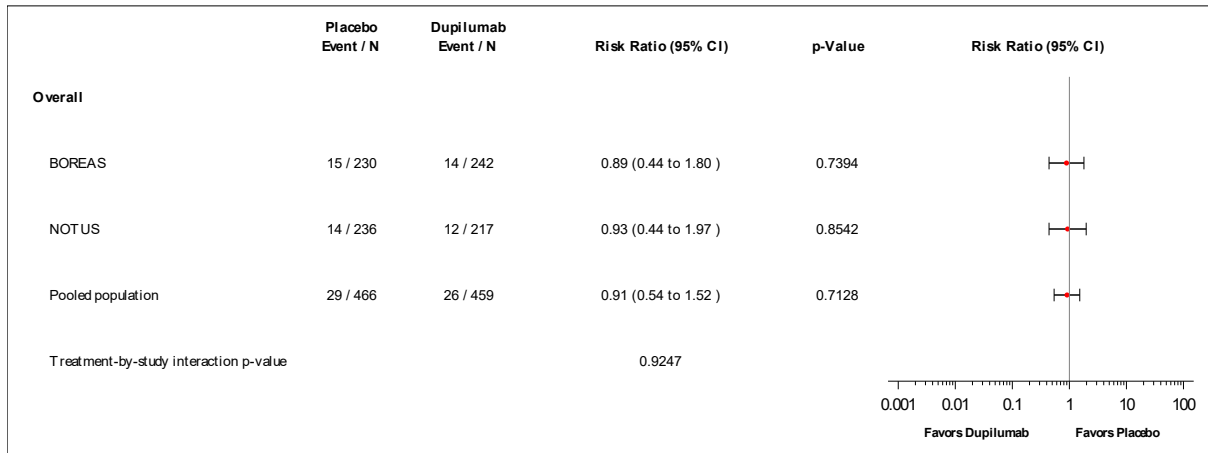


Abbildung 4-98: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

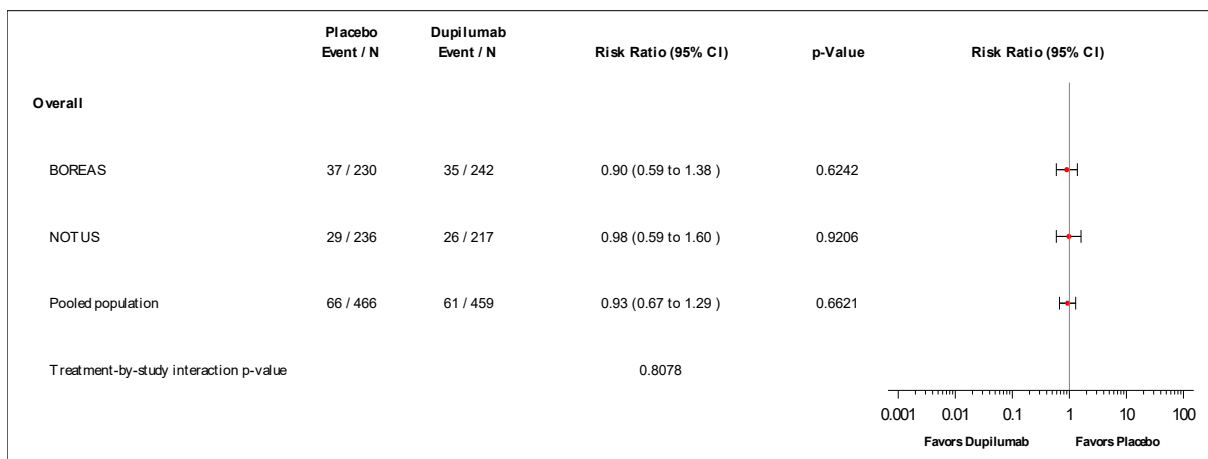


Abbildung 4-99: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

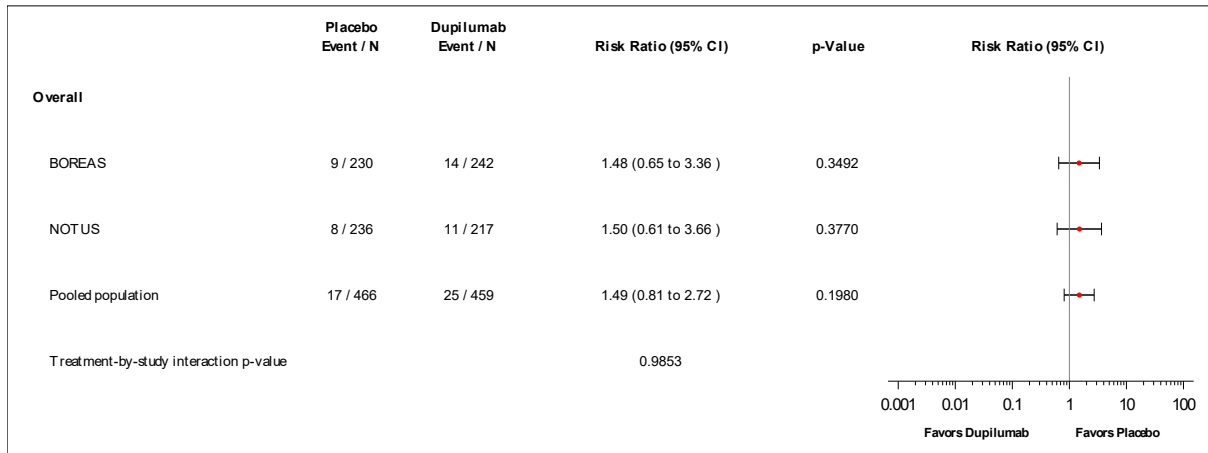


Abbildung 4-100: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT Rückenschmerzen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

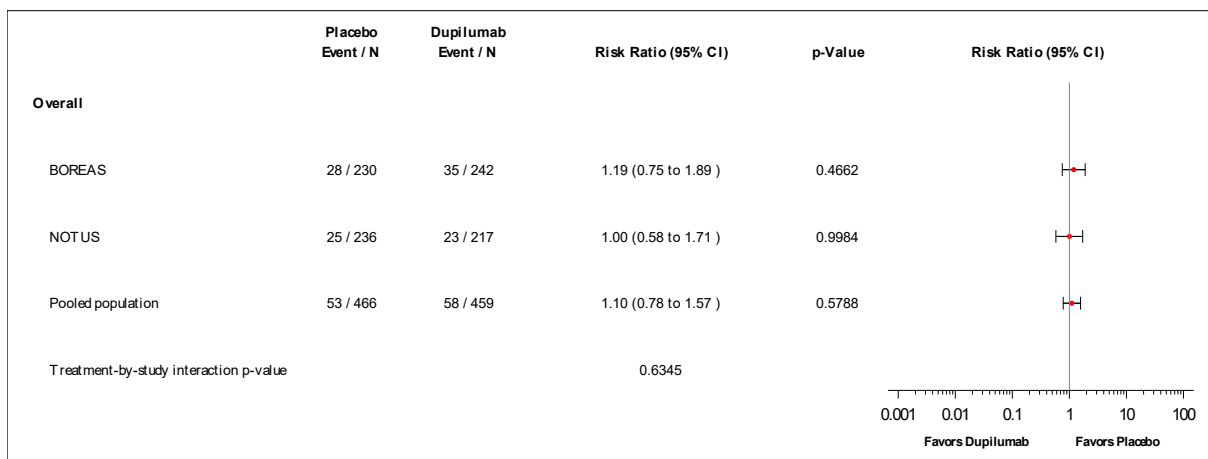


Abbildung 4-101: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen des Nervensystems zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

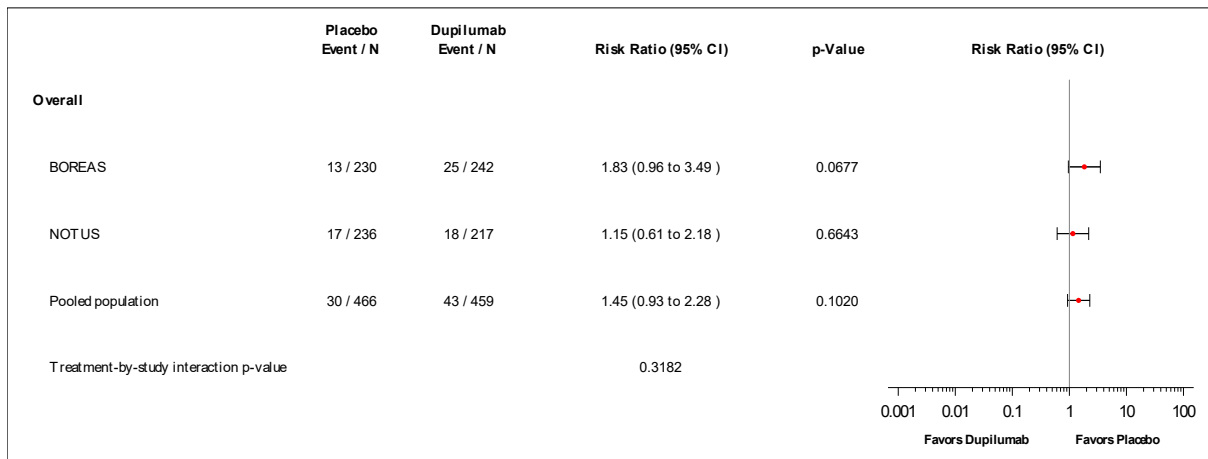


Abbildung 4-102: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT Kopfschmerzen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

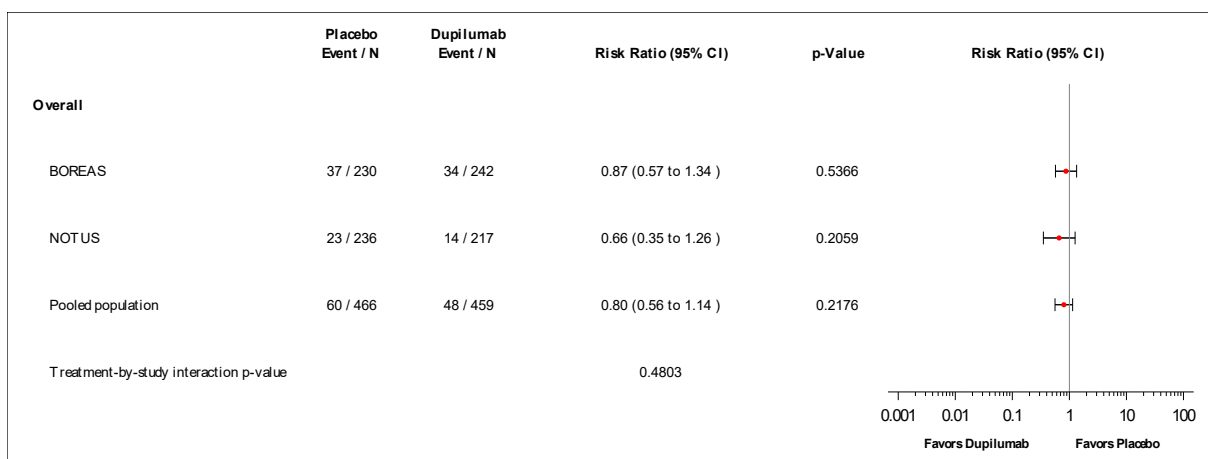


Abbildung 4-103: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



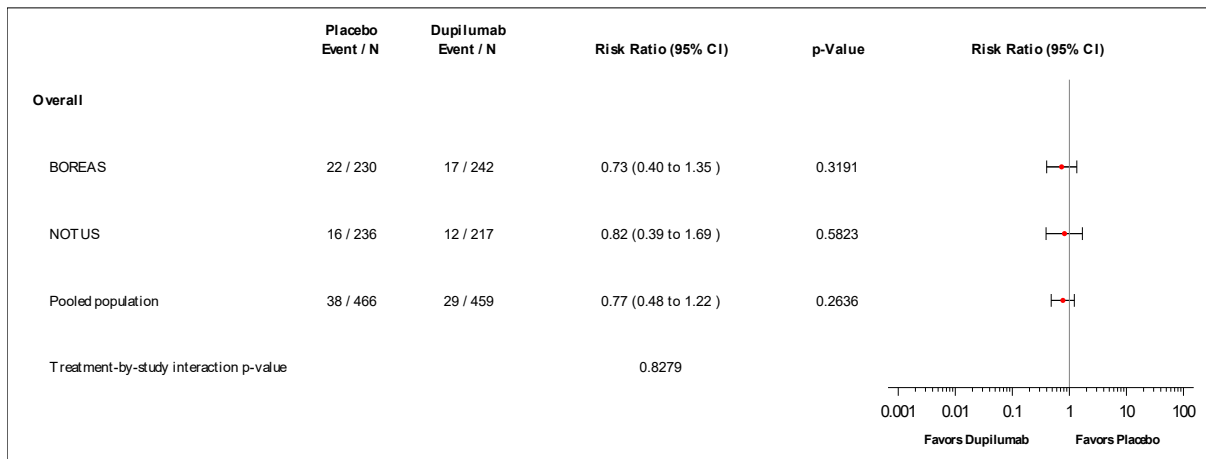


Abbildung 4-104: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für SOC Gefäßerkrankungen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

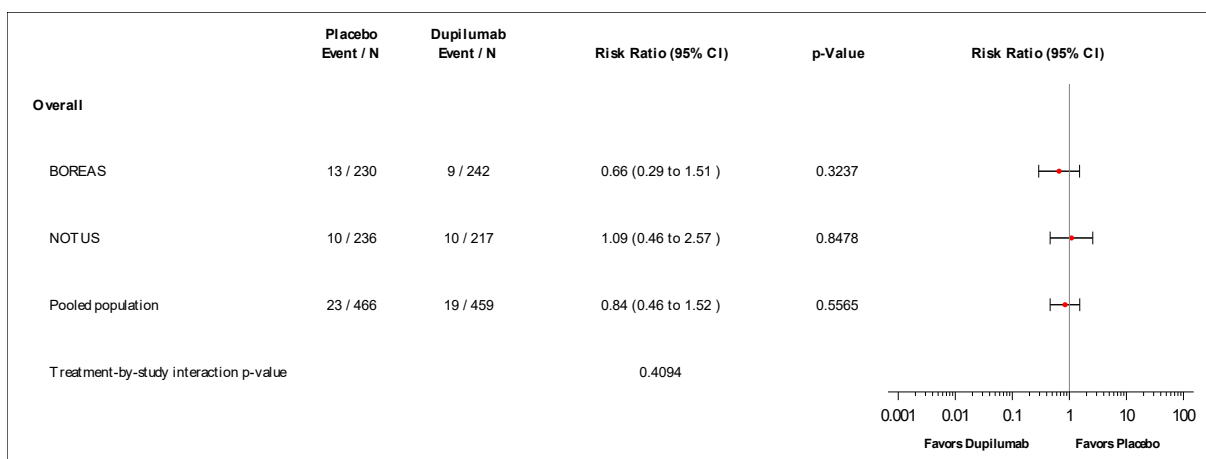


Abbildung 4-105: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für UE nach SOC und PT für PT Hypertonie zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die SOC Herzerkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Gefäßerkrankungen sowie für die PT Bronchitis, COVID-19, Nasopharyngitis, Rückenschmerzen und Kopfschmerzen bei gleichgerichteten Effektschätzern eine homogene Datenlage.

Für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie für die PT unabsichtliche Überdosierung und Hypertonie zeigt die IPD-Meta-Analyse bei entgegengerichteten Effektschätzern eine homogene Datenlage.

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS ergibt für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Herzerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Gefäßerkrankungen sowie für die PT unabsichtliche Überdosierung, Bronchitis, COVID-19, Nasopharyngitis, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen und Hypertonie weder Vor- noch Nachteile von Dupilumab gegenüber Placebo. Für das SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt sich in der gepoolten Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab.

Im vorliegenden Dossier werden nur UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Deswegen werden für die SOC Infektion der oberen Atemwege, Untersuchungen, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie für die PT Diarrhö, Harnwegsinfektion und Arthralgie nur die Ergebnisse der Studie BOREAS und der gepoolten Population dargestellt. Für das PT COPD werden nur die Ergebnisse der Studie NOTUS und der gepoolten Population dargestellt. Für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie für die PT Gastritis, Zahnschmerzen, akute Sinusitis, Grippe und Rhinitis werden nur die Ergebnisse der gepoolten Population dargestellt. Eine Einschätzung der Richtung der Effektschätzer ist für diese SOC und PT nicht möglich. Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS dieser SOC und PT zeigt eine homogene Datenlage (siehe Anhang 4-G). Für das SOC Untersuchungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich in der gepoolten Population ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab. Für die PT Gastritis beim Peto-OR und RD und akute Sinusitis beim Peto-OR und beim RR zeigt sich in der gepoolten Population ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dupilumab. Die restlichen SOC und PT ergeben in der gepoolten Population weder Vor- noch Nachteile von Dupilumab gegenüber Placebo.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.9.3 Schwere UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)

Im Folgenden werden schwere UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, dargestellt. Es werden solche Ereignisse gezeigt, die in mindestens einer Studie (BOREAS oder NOTUS) bzw. in der gepoolten Population bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten eines Studienarms auftraten.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	3 (0,7)	466	10 (2,1)	0,34 [0,11; 1,02]; 0,0540 <sup>b</sup> 0,31 [0,09; 1,13]; 0,0761 -1,30 [-2,82; 0,23]; 0,0962
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	10 (2,2)	466	10 (2,1)	1,01 [0,42; 2,45]; 0,9824 1,01 [0,42; 2,40]; 0,9845 0,15 [-1,81; 2,10]; 0,8835
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	242	6 (2,5)	230	10 (4,3)	0,56 [0,20; 1,57]; 0,2688 0,57 [0,21; 1,55]; 0,2695 -1,87 [-5,16; 1,42]; 0,2653
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	217	4 (1,8)	236	13 (5,5)	0,32 [0,10; 1,01]; 0,0513 0,33 [0,11; 1,01]; 0,0529 -3,67 [-7,09; -0,24]; 0,0361
COPD	217	4 (1,8)	236	11 (4,7)	0,38 [0,12; 1,23]; 0,1065 0,40 [0,13; 1,23]; 0,1081 -2,82 [-6,06; 0,42]; 0,0880

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	10 (2,2)	466	23 (4,9)	0,43 [0,20; 0,92]; 0,0286 0,44 [0,21; 0,92]; 0,0291 -2,77 [-5,17; -0,36]; 0,0241
COPD	459	10 (2,2)	466	18 (3,9)	0,56 [0,25; 1,22]; 0,1446 0,57 [0,26; 1,22]; 0,1447 -1,64 [-3,90; 0,62]; 0,1541
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Waren die Ereignisraten ≤ 1 %, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei der zugehörige p-Wert und die Konfidenzintervalle mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

Für die in Tabelle 4-74 dargestellten schweren UE nach SOC und PT zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Dupilumab für die SOC Herzerkrankungen und Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie für das PT COPD.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab ergibt sich für das SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in der gepoolten Population. Zusätzlich ergibt sich für dieses SOC auch in der Studie NOTUS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab bei RD (Tabelle 4-74).

*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.*

Im Folgenden sind die Forest-Plots für schwere UE nach SOC und PT dargestellt, die sowohl auf Einzelstudien- als auch in der IPD-Meta-Analyse analysiert wurden, d. h. jeweils bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten.

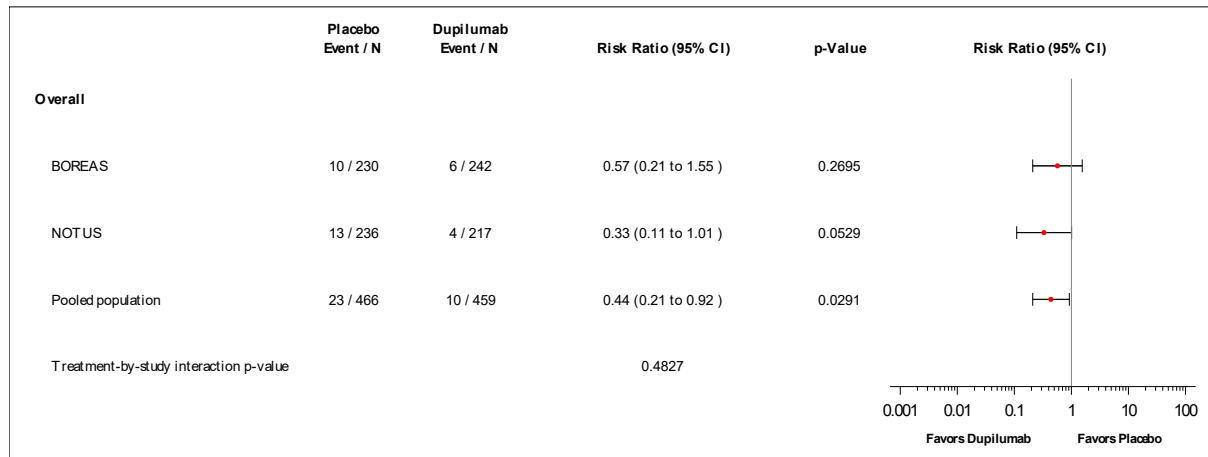


Abbildung 4-106: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für das SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei gleichgerichteten Effektschätzern eine homogene Datenlage.

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS ergibt für das SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Im vorliegenden Dossier werden nur schwere UE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Deswegen werden für das PT chronisch-obstruktive Lungenerkrankung nur die Ergebnisse der Studie NOTUS und der gepoolten Population dargestellt. Für die SOC Herzerkrankungen und Infektionen und parasitäre Erkrankungen werden nur die Ergebnisse der gepoolten Population dargestellt. Eine Einschätzung der Richtung der Effektschätzer ist für diese SOC und PT nicht möglich. Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS dieser SOC und PT zeigt eine homogene Datenlage (siehe Anhang 4-G). Für diese SOC und PT ergeben sich in der gepoolten Population weder Vor- noch Nachteile von Dupilumab gegenüber Placebo.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.9.4 SUE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind)

Im Folgenden werden SUE, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten, dargestellt. Es werden solche Ereignisse gezeigt, die in mindestens einer Studie (BOREAS oder NOTUS) bzw. in der gepoolten Population bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten eines Studienarms auftraten.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	7 (1,5)	466	12 (2,6)	0,59 [0,23; 1,52]; 0,2766 0,60 [0,24; 1,51]; 0,2744 -0,91 [-2,97; 1,16]; 0,3906
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	13 (2,8)	466	14 (3,0)	0,94 [0,43; 2,01]; 0,8638 0,94 [0,44; 1,97]; 0,8630 -0,15 [-2,32; 2,01]; 0,8887
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	242	10 (4,1)	230	14 (6,1)	0,67 [0,29; 1,53]; 0,3373 0,68 [0,31; 1,50]; 0,3378 -1,95 [-5,94; 2,03]; 0,3362

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	217	4 (1,8)	236	14 (5,9)	0,30 [0,10; 0,92]; 0,0357 0,31 [0,10; 0,93]; 0,0371 -4,09 [-7,60; -0,57]; 0,0227
COPD	217	4 (1,8)	236	12 (5,1)	0,35 [0,11; 1,11]; 0,0739 0,36 [0,12; 1,11]; 0,0755 -3,24 [-6,58; 0,09]; 0,0567
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Gesamte SOC	459	14 (3,1)	466	28 (6,0)	0,49 [0,25; 0,94]; 0,0319 0,50 [0,27; 0,95]; 0,0329 -3,19 [-5,83; -0,56]; 0,0175
COPD	459	13 (2,8)	466	21 (4,5)	0,62 [0,30; 1,25]; 0,1775 0,63 [0,32; 1,24]; 0,1788 -1,84 [-4,30; 0,62]; 0,1423
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation. a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt. COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se					

Für die in Tabelle 4-75 dargestellten SUE nach SOC und PT zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Dupilumab für die SOC Herzerkrankungen und Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie für das PT COPD.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dupilumab ergibt sich für das SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums in der Studie NOTUS und in der gepoolten Population (Tabelle 4-75).

*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.

Im Folgenden sind die Forest-Plots für SUE nach SOC und PT dargestellt, die sowohl auf Einzelstudien- als auch in der IPD-Meta-Analyse analysiert wurden, d. h. jeweils bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm auftraten.

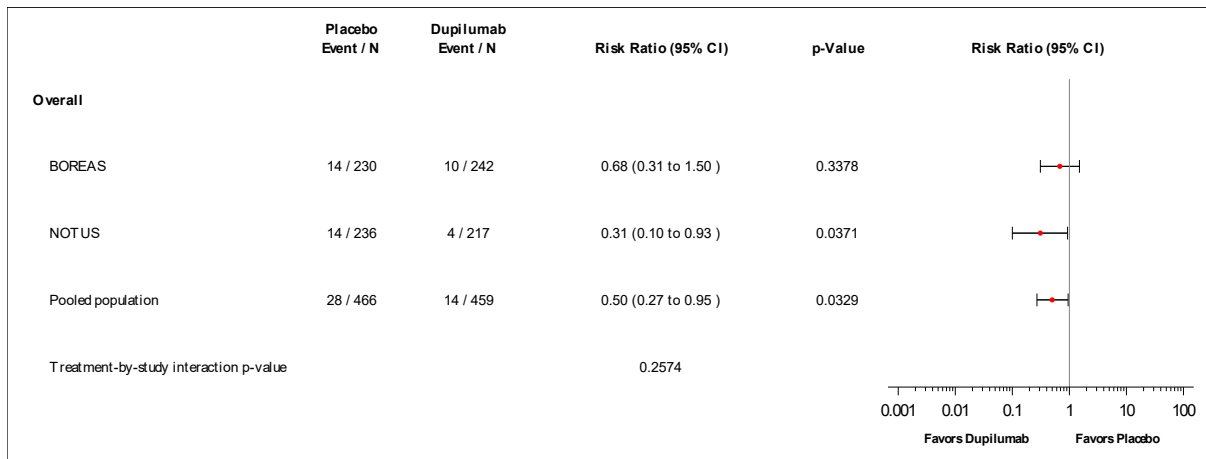


Abbildung 4-107: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für SUE nach SOC und PT für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für das SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei gleichgerichteten Effektschätzern eine homogene Datenlage.

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für das SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Dupilumab.

Im vorliegenden Dossier werden nur SUE nach SOC und PT dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Deswegen werden für das PT COPD nur die Ergebnisse der Studie NOTUS und der gepoolten Population dargestellt. Für die SOC Herzerkrankungen und Infektionen und parasitäre Erkrankungen werden nur die Ergebnisse der gepoolten Population dargestellt. Eine Einschätzung der Richtung der Effektschätzer ist für diese SOC und PT nicht möglich. Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll der Studien BOREAS und NOTUS dieser SOC und PT zeigt eine homogene Datenlage (siehe Anhang 4-G). Für diese



SOC und PT ergeben sich in der gepoolten Population weder Vor- noch Nachteile von Dupilumab gegenüber Placebo.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.9.5 UESI

Tabelle 4-76: Ergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Jegliche UESI: Gesamtrate</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	15 (6,2)	230	17 (7,4)	0,83 [0,40; 1,70]; 0,6070 0,84 [0,43; 1,64]; 0,6071 -1,19 [-5,75; 3,36]; 0,6072
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	11 (5,1)	236	13 (5,5)	0,92 [0,40; 2,09]; 0,8349 0,92 [0,42; 2,01]; 0,8350 -0,44 [-4,57; 3,69]; 0,8346
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	26 (5,7)	466	30 (6,4)	0,86 [0,50; 1,49]; 0,5997 0,87 [0,52; 1,45]; 0,5988 -0,78 [-3,83; 2,27]; 0,6164
<b>Nicht-schwere UESI: Gesamtrate</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	12 (5,0)	230	11 (4,8)	1,04 [0,45; 2,41]; 0,9293 1,04 [0,47; 2,31]; 0,9293 0,18 [-3,72; 4,07]; 0,9292

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	8 (3,7)	236	11 (4,7)	0,78 [0,31; 1,99]; 0,6063 0,79 [0,32; 1,93]; 0,6065 -0,97 [-4,66; 2,71]; 0,6037
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	20 (4,4)	466	22 (4,7)	0,91 [0,49; 1,70]; 0,7776 0,92 [0,51; 1,66]; 0,7789 -0,43 [-3,12; 2,26]; 0,7529
<b>Schwere UESI: Gesamtrate</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	4 (1,7)	230	8 (3,5)	0,47 [0,14; 1,58]; 0,2188 0,48 [0,14; 1,56]; 0,2197 -1,83 [-4,69; 1,04]; 0,2118
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	5 (2,3)	236	3 (1,3)	1,83 [0,43; 7,79]; 0,4116 1,81 [0,44; 7,52]; 0,4119 1,03 [-1,43; 3,49]; 0,4100
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	9 (2,0)	466	11 (2,4)	0,82 [0,33; 1,99]; 0,6565 0,82 [0,34; 1,96]; 0,6524 -0,19 [-2,13; 1,75]; 0,8480
<b>Schwerwiegende UESI: Gesamtrate</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	8 (3,3)	230	9 (3,9)	0,84 [0,32; 2,22]; 0,7239 0,84 [0,33; 2,16]; 0,7239 -0,61 [-3,99; 2,77]; 0,7241

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	6 (2,8)	236	7 (3,0)	0,93 [0,31; 2,82]; 0,8982 0,93 [0,32; 2,74]; 0,8982 -0,20 [-3,28; 2,88]; 0,8980
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	14 (3,1)	466	16 (3,4)	0,88 [0,42; 1,82]; 0,7262 0,88 [0,43; 1,79]; 0,7258 -0,39 [-2,66; 1,89]; 0,7389
<b>Einzelne UESI differenziert nach Schweregrad</b>					
<b>Jegliche UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft)</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	1 (0,4)	230	2 (0,9)	0,49 [0,05; 4,70]; 0,5333 <sup>b</sup> 0,48 [0,04; 5,24]; 0,5427 -0,46 [-1,91; 0,99]; 0,5367
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	2 (0,8)	0,15 [0,01; 2,35]; 0,1746 <sup>b</sup> NE NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	1 (0,2)	466	4 (0,9)	0,30 [0,05; 1,76]; 0,1843 <sup>b</sup> 0,25 [0,03; 2,24]; 0,2154 -0,71 [-2,26; 0,84]; 0,3671
<b>Nicht-schwere UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft)</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 <sup>b</sup> NE NE

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	1 (0,4)	0,15 [0,00; 7,42]; 0,3376 <sup>b</sup> NE NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	2 (0,4)	0,14 [0,01; 2,20]; 0,1602 <sup>b</sup> NE NE
<b>Schwere UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft)</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	1 (0,4)	230	1 (0,4)	0,95 [0,06; 15,25]; 0,9713 <sup>b</sup> 0,95 [0,06; 15,21]; 0,9713 -0,02 [-1,20; 1,15]; 0,9713
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	1 (0,4)	0,15 [0,00; 7,42]; 0,3376 <sup>b</sup> NE NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	1 (0,2)	466	2 (0,4)	0,52 [0,05; 5,02]; 0,5722 <sup>b</sup> 0,50 [0,05; 5,48]; 0,5679 -0,30 [-1,60; 0,99]; 0,6483
<b>Schwerwiegende UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft)</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	1 (0,4)	230	1 (0,4)	0,95 [0,06; 15,25]; 0,9713 <sup>b</sup> 0,95 [0,06; 15,21]; 0,9713 -0,02 [-1,20; 1,15]; 0,9713

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	1 (0,4)	0,15 [0,00; 7,42]; 0,3376 <sup>b</sup> NE NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	1 (0,2)	466	2 (0,4)	0,52 [0,05; 5,02]; 0,5722 <sup>b</sup> 0,50 [0,05; 5,48]; 0,5679 -0,30 [-1,60; 0,99]; 0,6483
<b>Jegliche UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft)</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 <sup>b</sup> NE NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	1 (0,4)	0,15 [0,00; 7,42]; 0,3376 <sup>b</sup> NE NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	2 (0,4)	0,14 [0,01; 2,20]; 0,1602 <sup>b</sup> NE NE
<b>Nicht-schwere UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft)</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE
<b>Schwere UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft)</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 <sup>b</sup> NE NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	1 (0,4)	0,15 [0,00; 7,42]; 0,3376 <sup>b</sup> NE NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	2 (0,4)	0,14 [0,01; 2,20]; 0,1602 <sup>b</sup> NE NE
<b>Schwerwiegende UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft)</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 <sup>b</sup> NE NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	1 (0,4)	0,15 [0,00; 7,42]; 0,3376 <sup>b</sup> NE NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	2 (0,4)	0,14 [0,01; 2,20]; 0,1602 <sup>b</sup> NE NE

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Jegliche UESI: Schwere Reaktion an der Injektionsstelle, die länger als 24 Stunden anhält</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE
<b>Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	7 (2,9)	230	8 (3,5)	0,83 [0,29; 2,32]; 0,7174 0,83 [0,31; 2,26]; 0,7175 -0,59 [-3,77; 2,60]; 0,7176
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	6 (2,8)	236	6 (2,5)	1,09 [0,35; 3,44]; 0,8829 1,09 [0,36; 3,33]; 0,8829 0,22 [-2,75; 3,20]; 0,8831
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	13 (2,8)	466	14 (3,0)	0,94 [0,43; 2,01]; 0,8638 0,94 [0,44; 1,97]; 0,8630 -0,15 [-2,32; 2,01]; 0,8887
<b>Nicht-schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	5 (2,1)	230	3 (1,3)	1,60 [0,38; 6,78]; 0,5255 1,58 [0,38; 6,58]; 0,5258 0,76 [-1,56; 3,08]; 0,5194

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	1 (0,5)	236	4 (1,7)	0,32 [0,06; 1,89]; 0,2097 <sup>b</sup> 0,27 [0,03; 2,43]; 0,2430 -1,23 [-3,12; 0,65]; 0,1983
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	6 (1,3)	466	7 (1,5)	0,86 [0,28; 2,57]; 0,7814 0,86 [0,29; 2,54]; 0,7846 -0,50 [-2,05; 1,05]; 0,5253
<b>Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	3 (1,2)	230	6 (2,6)	0,47 [0,12; 1,90]; 0,2884 0,48 [0,12; 1,88]; 0,2891 -1,37 [-3,86; 1,12]; 0,2812
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	5 (2,3)	236	2 (0,8)	2,60 [0,58; 11,57]; 0,2097 <sup>b</sup> 2,72 [0,53; 13,93]; 0,2296 1,46 [-0,86; 3,78]; 0,2178
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	8 (1,7)	466	8 (1,7)	1,01 [0,37; 2,71]; 0,9870 1,01 [0,38; 2,66]; 0,9894 0,18 [-1,61; 1,98]; 0,8398
<b>Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	7 (2,9)	230	8 (3,5)	0,83 [0,29; 2,32]; 0,7174 0,83 [0,31; 2,26]; 0,7175 -0,59 [-3,77; 2,60]; 0,7176



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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	6 (2,8)	236	6 (2,5)	1,09 [0,35; 3,44]; 0,8829 1,09 [0,36; 3,33]; 0,8829 0,22 [-2,75; 3,20]; 0,8831
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	13 (2,8)	466	14 (3,0)	0,94 [0,43; 2,01]; 0,8638 0,94 [0,44; 1,97]; 0,8630 -0,15 [-2,32; 2,01]; 0,8887
<b>Jegliche UESI: Parasitäre Infektionen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	1 (0,5)	236	0 (0,0)	8,07 [0,16; 407,87]; 0,2970 <sup>b</sup> NE NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	1 (0,2)	466	0 (0,0)	7,50 [0,15; 378,15]; 0,3136 <sup>b</sup> NE NE
<b>Nicht-schwere UESI: Parasitäre Infektionen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	1 (0,5)	236	0 (0,0)	8,07 [0,16; 407,87]; 0,2970 <sup>b</sup> NE NE

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	1 (0,2)	466	0 (0,0)	7,50 [0,15; 378,15]; 0,3136 <sup>b</sup> NE NE
<b>Schwere UESI: Parasitäre Infektionen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE
<b>Schwerwiegende UESI: Parasitäre Infektionen</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE
<b>Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	11 (4,5)	230	10 (4,3)	1,05 [0,44; 2,52]; 0,9172 1,05 [0,45; 2,42]; 0,9172 0,20 [-3,53; 3,93]; 0,9171

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	6 (2,8)	236	11 (4,7)	0,58 [0,21; 1,61]; 0,2947 0,59 [0,22; 1,58]; 0,2956 -1,90 [-5,37; 1,58]; 0,2838
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	17 (3,7)	466	21 (4,5)	0,81 [0,42; 1,56]; 0,5273 0,82 [0,44; 1,53]; 0,5295 -0,93 [-3,51; 1,64]; 0,4762
<b>Nicht-schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	9 (3,7)	230	5 (2,2)	1,74 [0,57; 5,28]; 0,3288 1,71 [0,58; 5,04]; 0,3296 1,55 [-1,50; 4,59]; 0,3195
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	5 (2,3)	236	10 (4,2)	0,53 [0,18; 1,59]; 0,2584 0,54 [0,19; 1,57]; 0,2595 -1,93 [-5,20; 1,33]; 0,2449
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	14 (3,1)	466	15 (3,2)	0,95 [0,45; 1,99]; 0,8909 0,95 [0,46; 1,95]; 0,8888 -0,07 [-2,43; 2,28]; 0,9526
<b>Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	3 (1,2)	230	6 (2,6)	0,47 [0,12; 1,90]; 0,2884 0,48 [0,12; 1,88]; 0,2891 -1,37 [-3,86; 1,12]; 0,2812

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	3 (1,4)	236	2 (0,8)	1,63 [0,28; 9,50]; 0,5865 <sup>b</sup> 1,63 [0,27; 9,72]; 0,5902 0,54 [-1,41; 2,48]; 0,5900
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	6 (1,3)	466	8 (1,7)	0,74 [0,26; 2,17]; 0,5876 0,75 [0,26; 2,14]; 0,5848 -0,20 [-1,80; 1,40]; 0,8051
<b>Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	6 (2,5)	230	7 (3,0)	0,81 [0,27; 2,45]; 0,7088 0,81 [0,28; 2,39]; 0,7088 -0,56 [-3,53; 2,40]; 0,7090
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	4 (1,8)	236	6 (2,5)	0,72 [0,20; 2,59]; 0,6147 0,73 [0,21; 2,54]; 0,6149 -0,70 [-3,40; 2,00]; 0,6108
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	10 (2,2)	466	13 (2,8)	0,77 [0,33; 1,78]; 0,5397 0,78 [0,34; 1,75]; 0,5400 -0,64 [-2,63; 1,36]; 0,5303
<b>Jegliche UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	2 (0,8)	230	6 (2,6)	0,34 [0,09; 1,39]; 0,1342 <sup>b</sup> 0,32 [0,06; 1,56]; 0,1572 -1,78 [-4,14; 0,58]; 0,1386

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	3 (1,4)	236	2 (0,8)	1,63 [0,28; 9,50]; 0,5865 <sup>b</sup> 1,63 [0,27; 9,72]; 0,5902 0,54 [-1,41; 2,48]; 0,5900
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	5 (1,1)	466	8 (1,7)	0,62 [0,20; 1,92]; 0,4071 0,62 [0,21; 1,90]; 0,4051 -0,47 [-2,10; 1,16]; 0,5704
<b>Nicht-schwere UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	2 (0,8)	230	5 (2,2)	0,40 [0,09; 1,77]; 0,2266 <sup>b</sup> 0,38 [0,07; 1,95]; 0,2454 -1,35 [-3,56; 0,86]; 0,2312
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	3 (1,4)	236	2 (0,8)	1,63 [0,28; 9,50]; 0,5865 <sup>b</sup> 1,63 [0,27; 9,72]; 0,5902 0,54 [-1,41; 2,48]; 0,5900
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	5 (1,1)	466	7 (1,5)	0,71 [0,22; 2,27]; 0,5690 0,72 [0,23; 2,25]; 0,5675 -0,32 [-1,86; 1,22]; 0,6803
<b>Schwere UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 <sup>b</sup> NE NE

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	1 (0,5)	236	1 (0,4)	1,09 [0,07; 17,49]; 0,9526 <sup>b</sup> 1,09 [0,07; 17,41]; 0,9526 0,04 [-1,19; 1,26]; 0,9527
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	1 (0,2)	466	2 (0,4)	0,52 [0,05; 5,02]; 0,5722 <sup>b</sup> 0,52 [0,05; 5,74]; 0,5932 -0,30 [-1,64; 1,04]; 0,6633
<b>Schwerwiegende UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	2 (0,9)	0,13 [0,01; 2,05]; 0,1465 <sup>b</sup> NE NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	1 (0,5)	236	1 (0,4)	1,09 [0,07; 17,49]; 0,9526 <sup>b</sup> 1,09 [0,07; 17,41]; 0,9526 0,04 [-1,19; 1,26]; 0,9527
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	1 (0,2)	466	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,65]; 0,3239 <sup>b</sup> 0,34 [0,04; 3,26]; 0,3479 -0,56 [-2,15; 1,04]; 0,4929
<b>Jegliche UESI: Infektion durch opportunistische Erreger</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 <sup>b</sup> NE NE

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	2 (0,9)	236	0 (0,0)	8,10 [0,50; 130,26]; 0,1398 <sup>b</sup> NE NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	2 (0,4)	466	1 (0,2)	1,98 [0,21; 19,09]; 0,5544 <sup>b</sup> 2,09 [0,19; 23,01]; 0,5481 -0,21 [-9,17; 8,74]; 0,9629
<b>Nicht-schwere UESI: Infektion durch opportunistische Erreger</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	2 (0,9)	236	0 (0,0)	8,10 [0,50; 130,26]; 0,1398 <sup>b</sup> NE NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	2 (0,4)	466	0 (0,0)	7,52 [0,47; 120,40]; 0,1539 <sup>b</sup> NE NE
<b>Schwere UESI: Infektion durch opportunistische Erreger</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 <sup>b</sup> NE NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,92]; 0,3210 <sup>b</sup> NE NE
<b>Schwerwiegende UESI: Infektion durch opportunistische Erreger</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE
<b>Jegliche UESI: Klinische symptomatische Eosinophilie (oder Eosinophilie assoziiert mit klinischen Symptomen)</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE
<b>Jegliche UESI: Jegliche schweren Formen der Konjunktivitis oder Blepharitis</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE



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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE
<b>Jegliche UESI: Keratitis</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE
<b>Jegliche UESI: Signifikante ALT-Erhöhung</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 <sup>b</sup> NE NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,92]; 0,3210 <sup>b</sup> NE NE
<b>Nicht-schwere UESI: Signifikante ALT-Erhöhung</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	1 (0,4)	0,13 [0,00; 6,48]; 0,3050 <sup>b</sup> NE NE

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

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,92]; 0,3210 <sup>b</sup> NE NE
<b>Schwere UESI: Signifikante ALT-Erhöhung</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE
<b>Schwerwiegende UESI: Signifikante ALT-Erhöhung</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	0 (0,0)	230	0 (0,0)	NE
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	0 (0,0)	236	0 (0,0)	NE
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	0 (0,0)	466	0 (0,0)	NE

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll) der Sicherheitspopulation.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Waren die Ereignisraten <math>\leq 1</math> %, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei der zugehörige p-Wert und die Konfidenzintervalle mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse</p>					

Die Raten für die UESI liegen in den Studien BOREAS und NOTUS sowie in der gepoolten Population im Dupilumab-Arm und im Kontrollarm in einer vergleichbaren Größenordnung. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsrmen (Tabelle 4-76).

*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.*

Im Folgenden sind die Forest-Plots für UESI dargestellt, die sowohl auf Einzelstudien- als auch in der IPD-Meta-Analyse analysiert wurden, d. h. jeweils mindestens ein Ereignis in einem Studienarm aufgetreten ist.

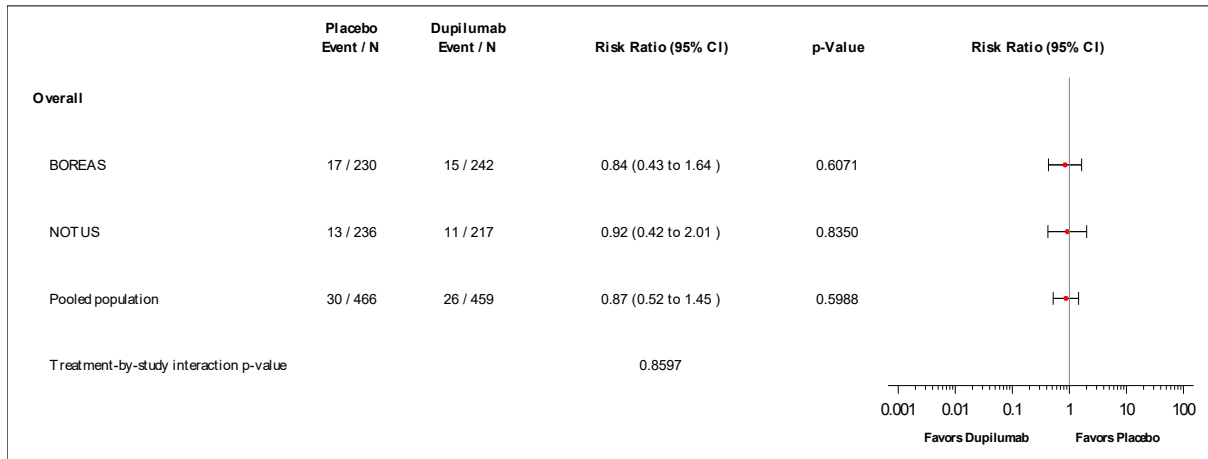


Abbildung 4-108: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Gesamtrate zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

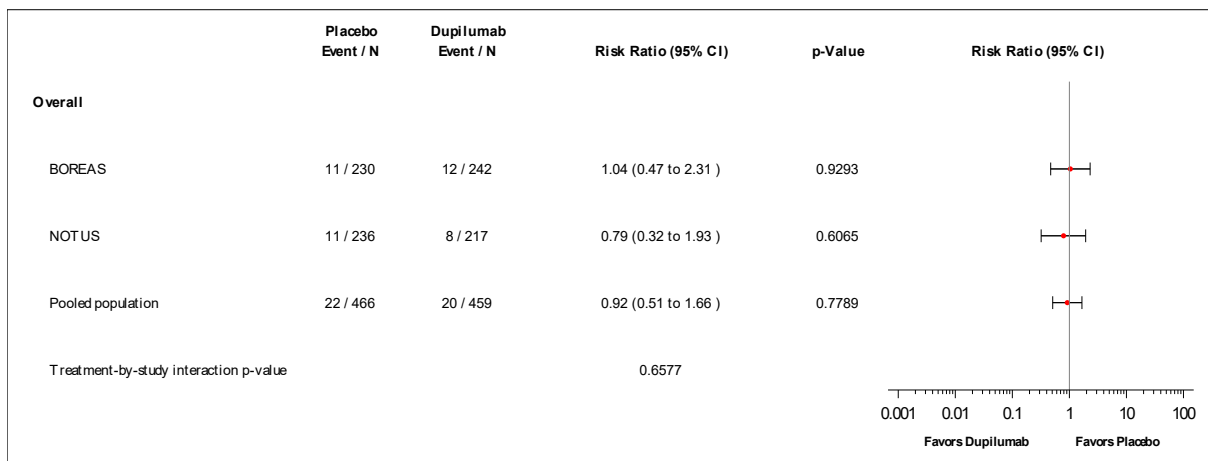


Abbildung 4-109: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI: Gesamtrate zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

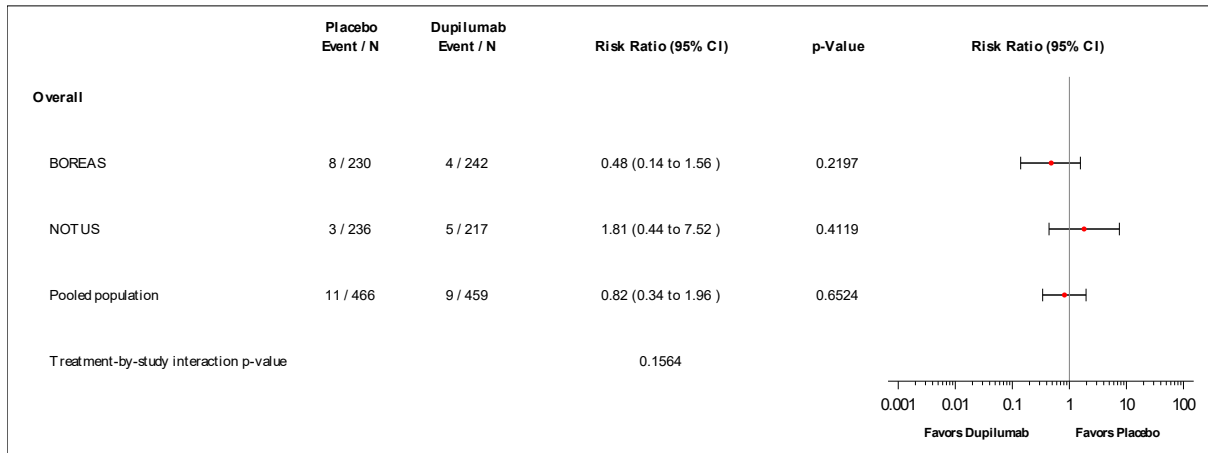


Abbildung 4-110: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Gesamtrate zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

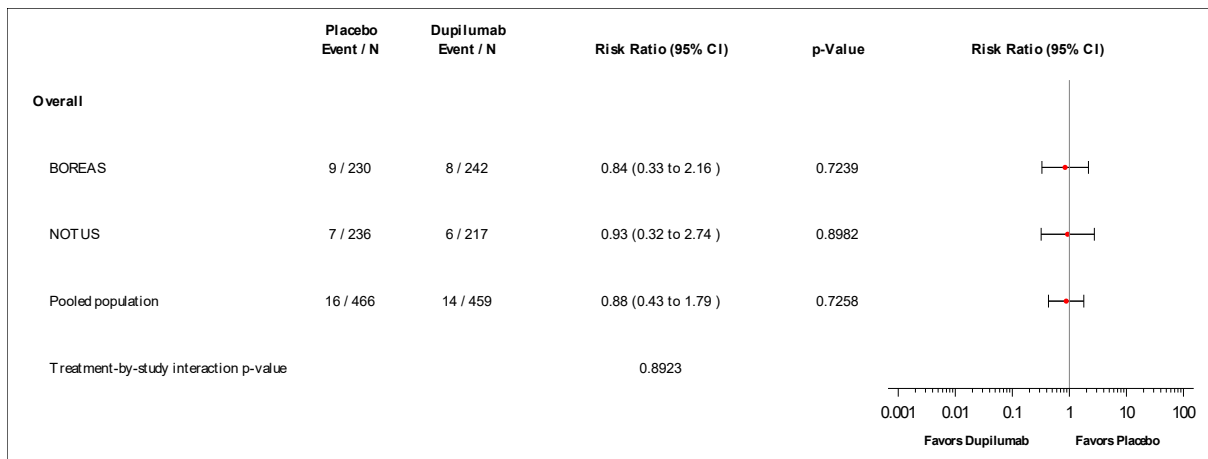


Abbildung 4-111: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Gesamtrate zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

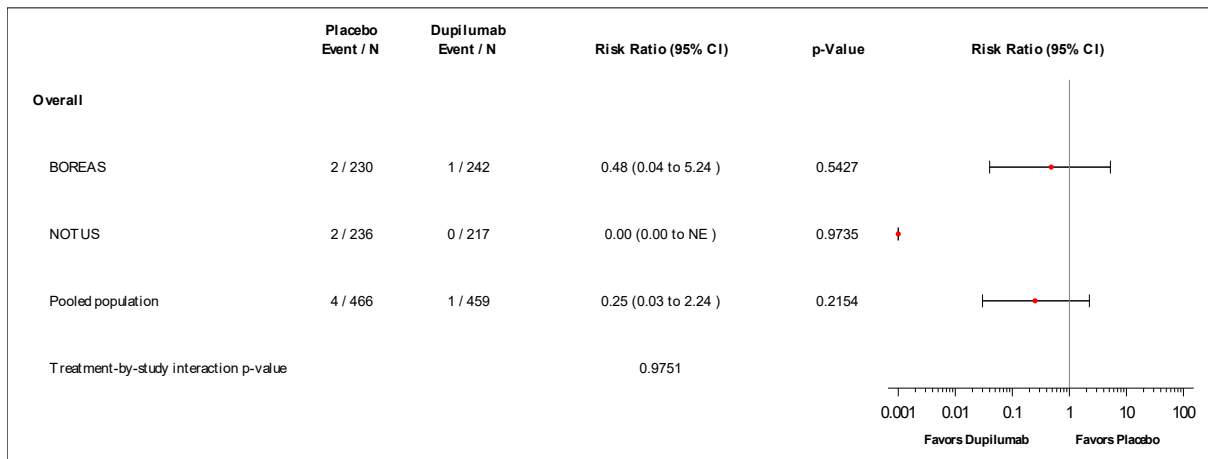


Abbildung 4-112: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

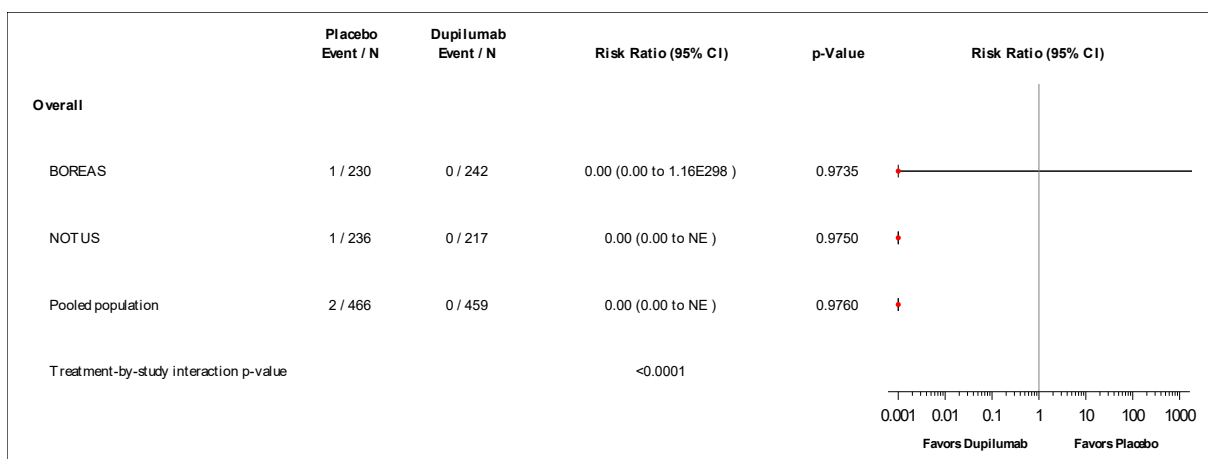


Abbildung 4-113: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

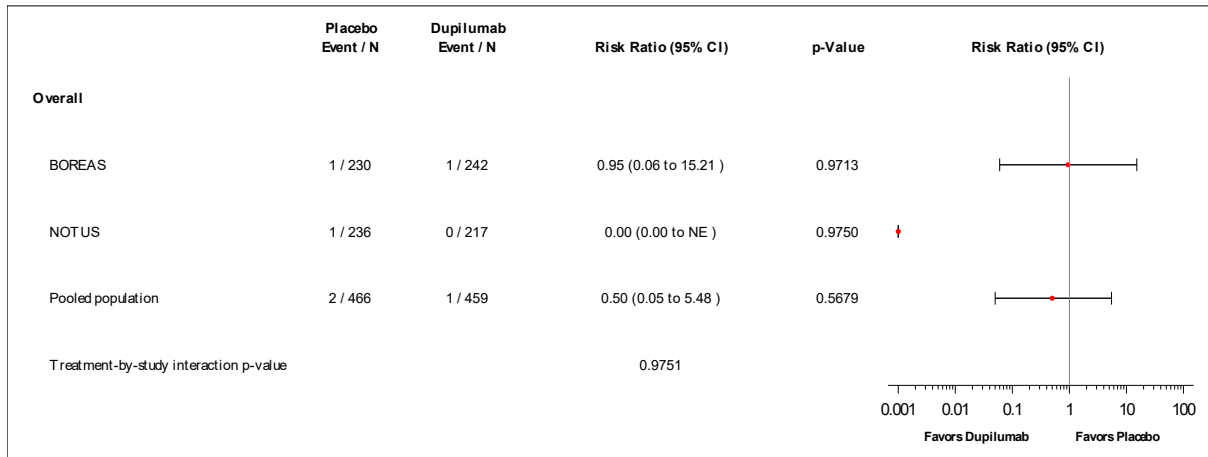


Abbildung 4-114: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

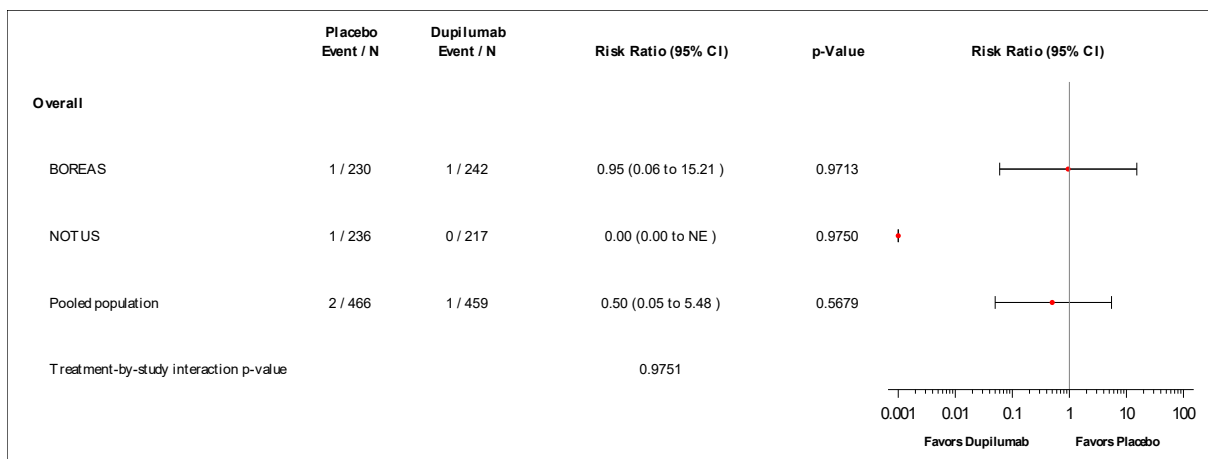


Abbildung 4-115: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

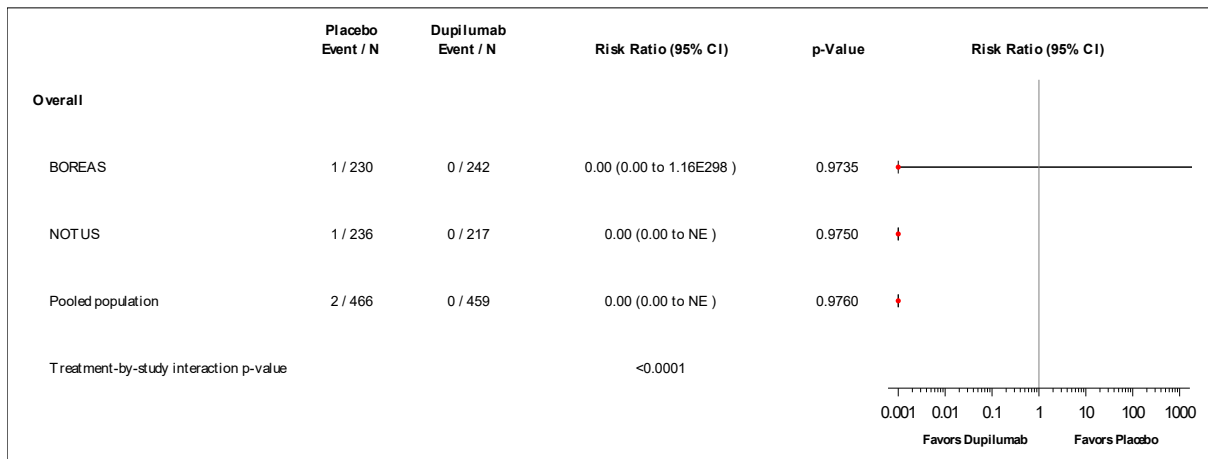


Abbildung 4-116: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

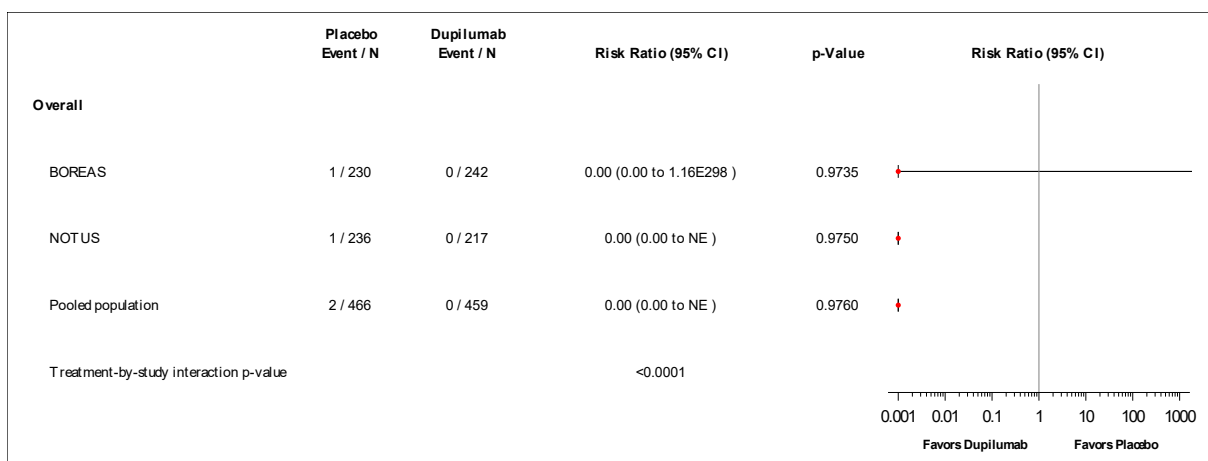


Abbildung 4-117: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)



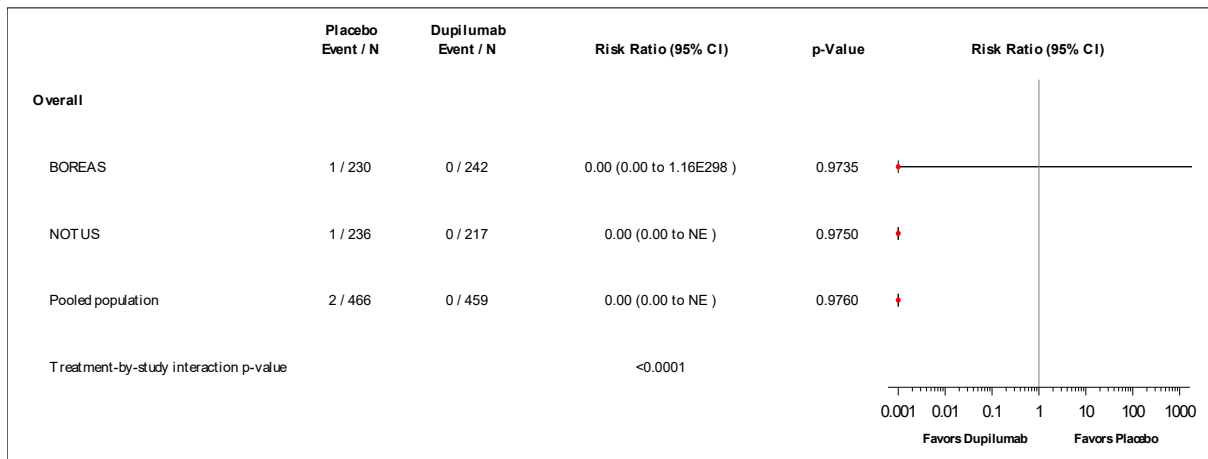


Abbildung 4-118: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

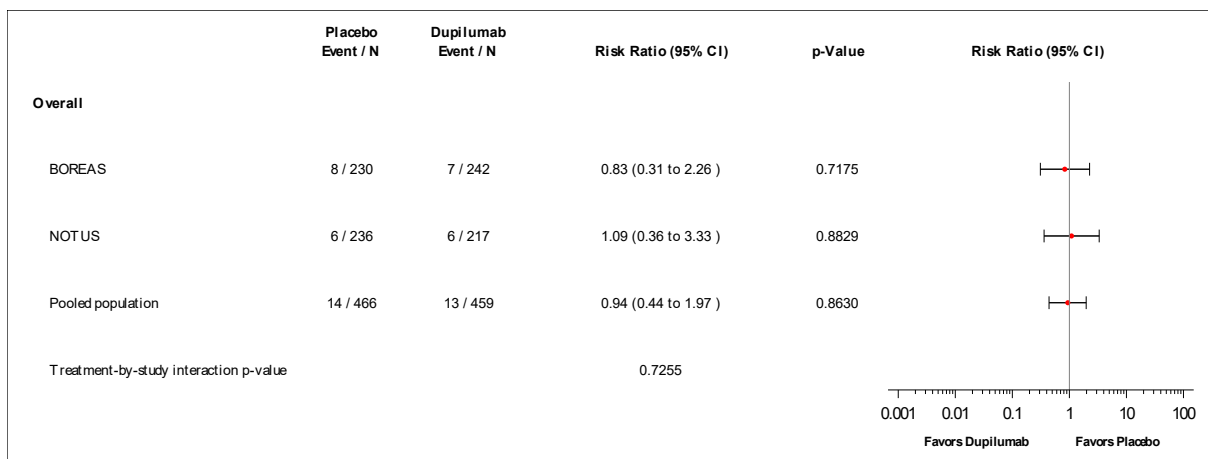


Abbildung 4-119: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

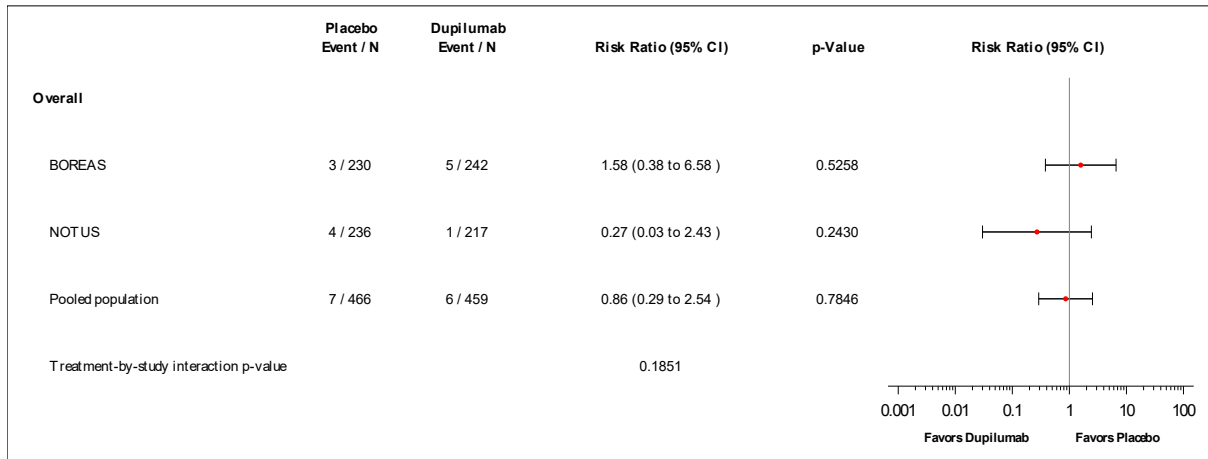


Abbildung 4-120: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

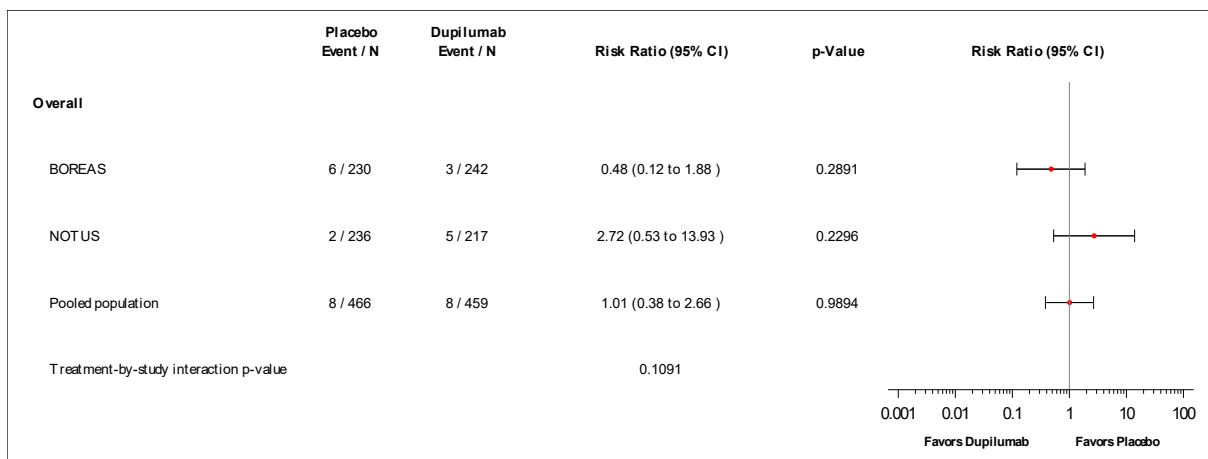


Abbildung 4-121: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

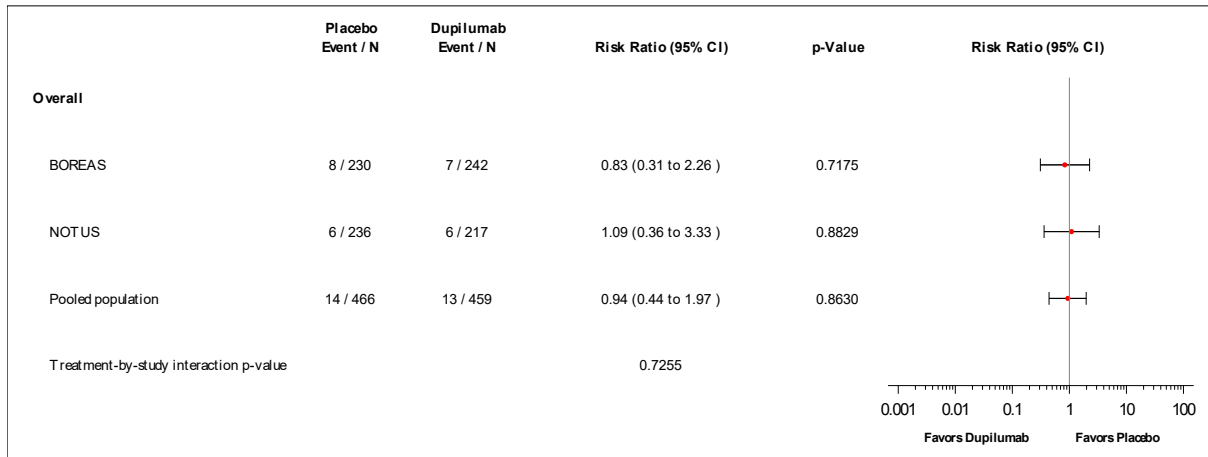


Abbildung 4-122: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

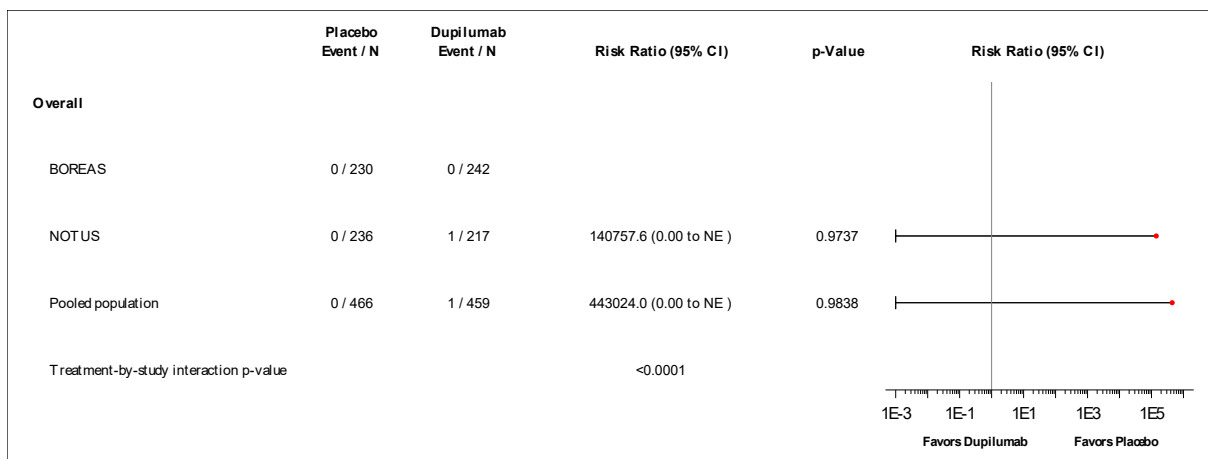


Abbildung 4-123: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Parasitäre Infektionen zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

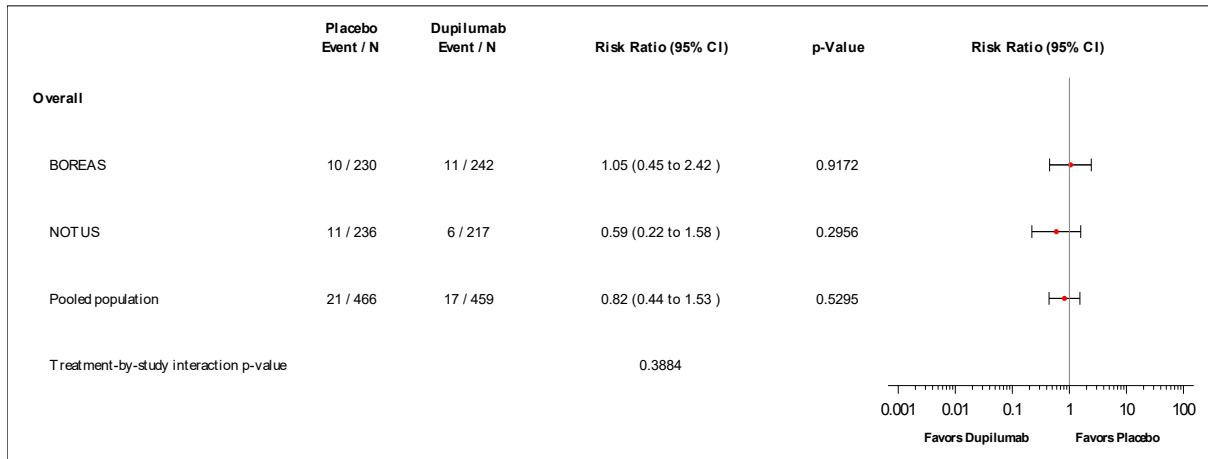


Abbildung 4-124: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

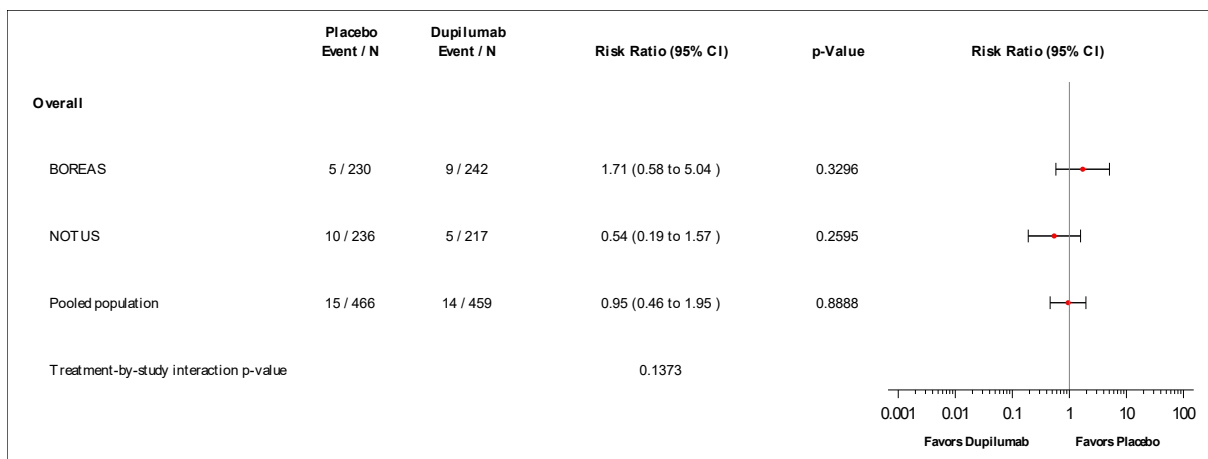


Abbildung 4-125: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

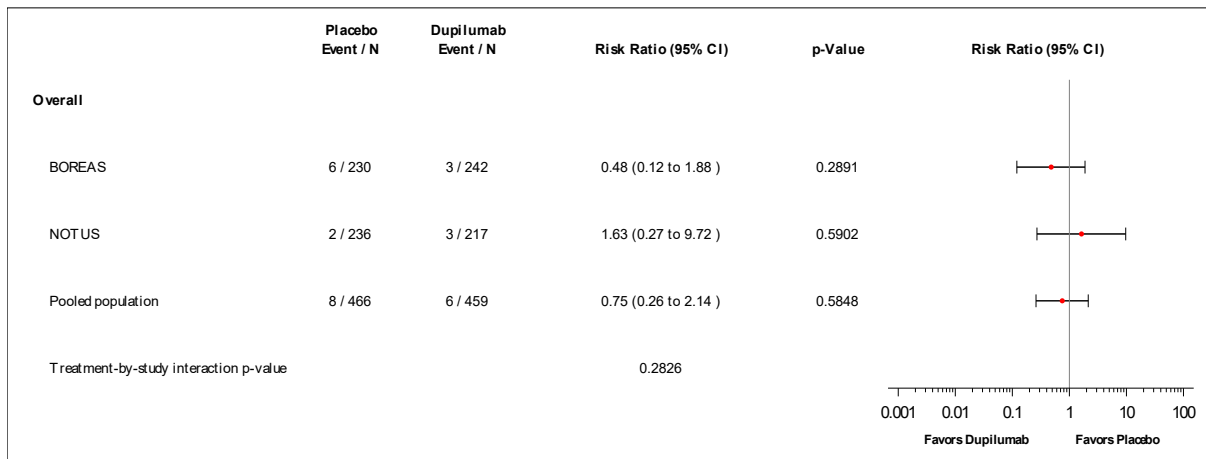


Abbildung 4-126: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

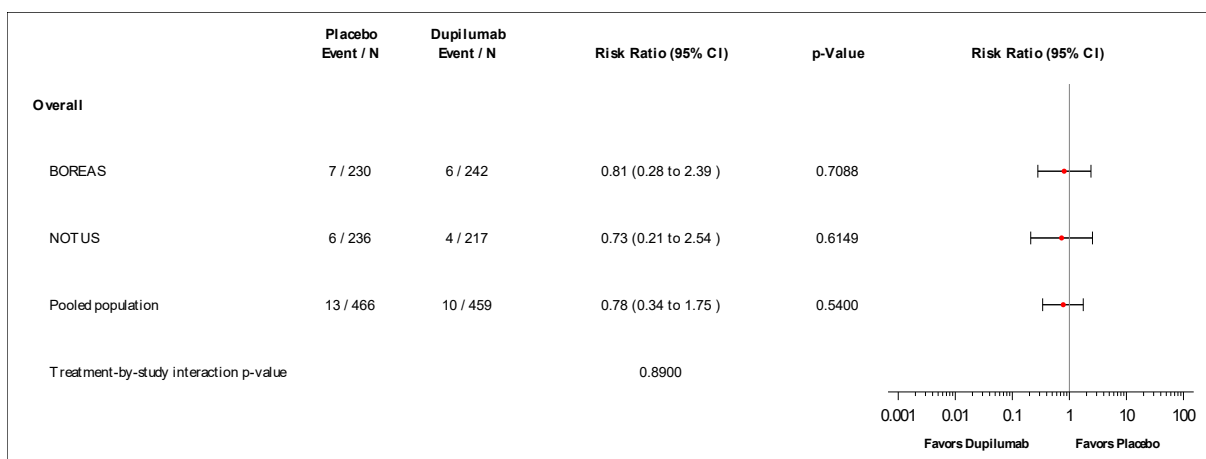


Abbildung 4-127: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

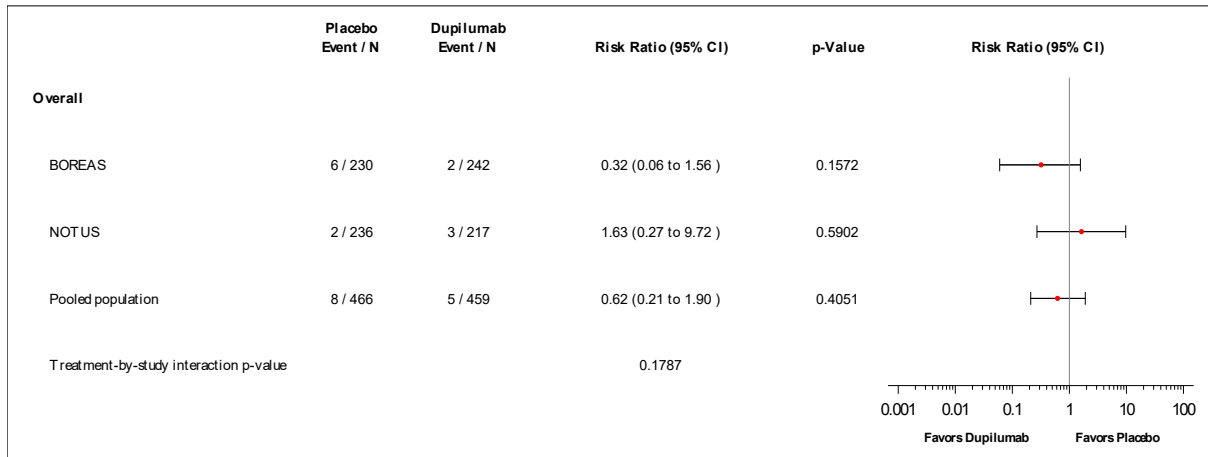


Abbildung 4-128: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

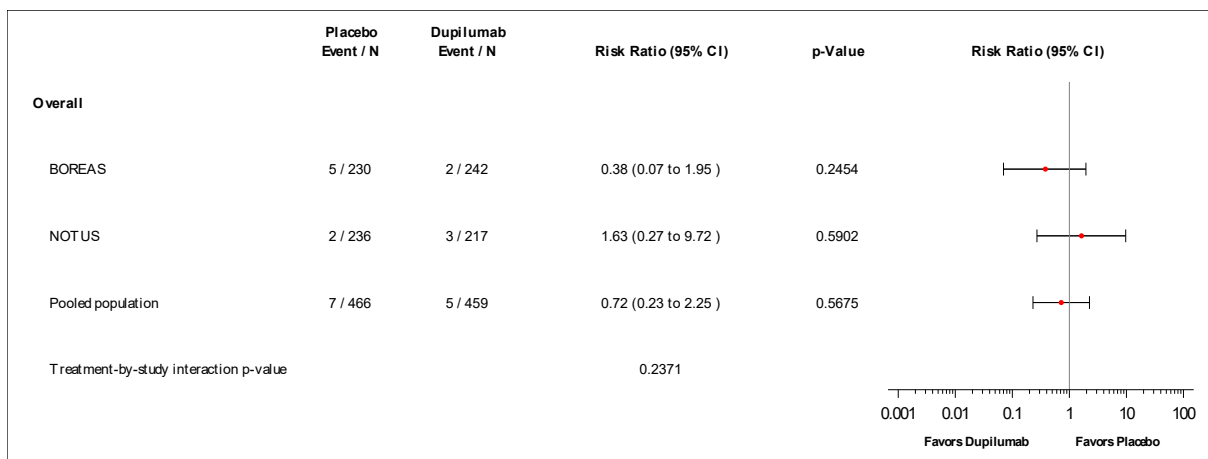


Abbildung 4-129: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für nicht-schwere UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

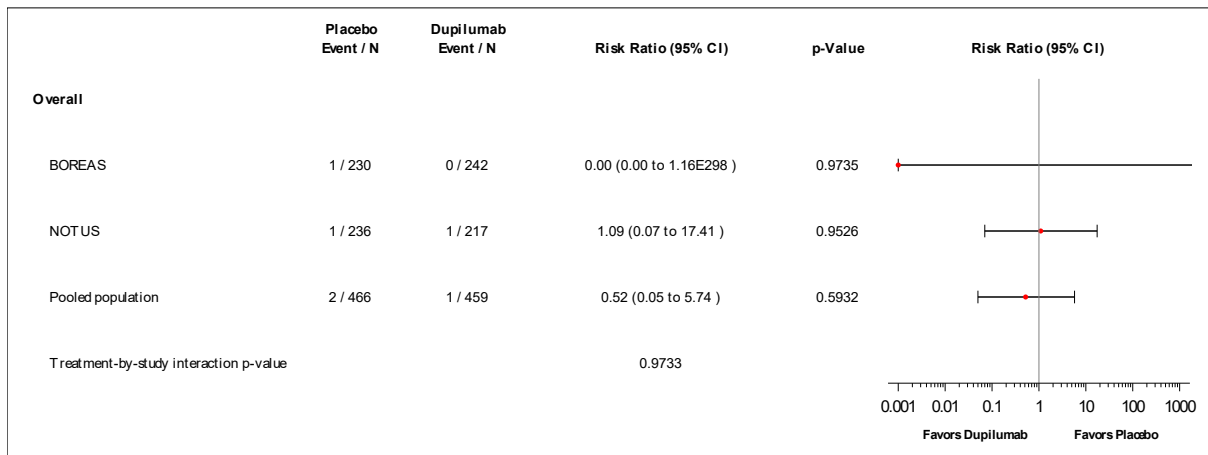


Abbildung 4-130: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwere UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

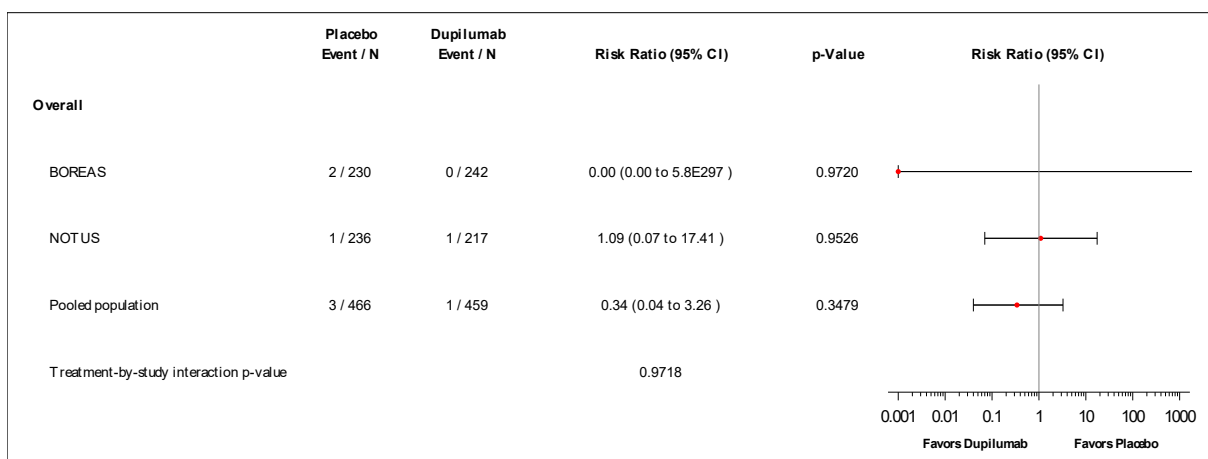


Abbildung 4-131: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für schwerwiegende UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert, zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

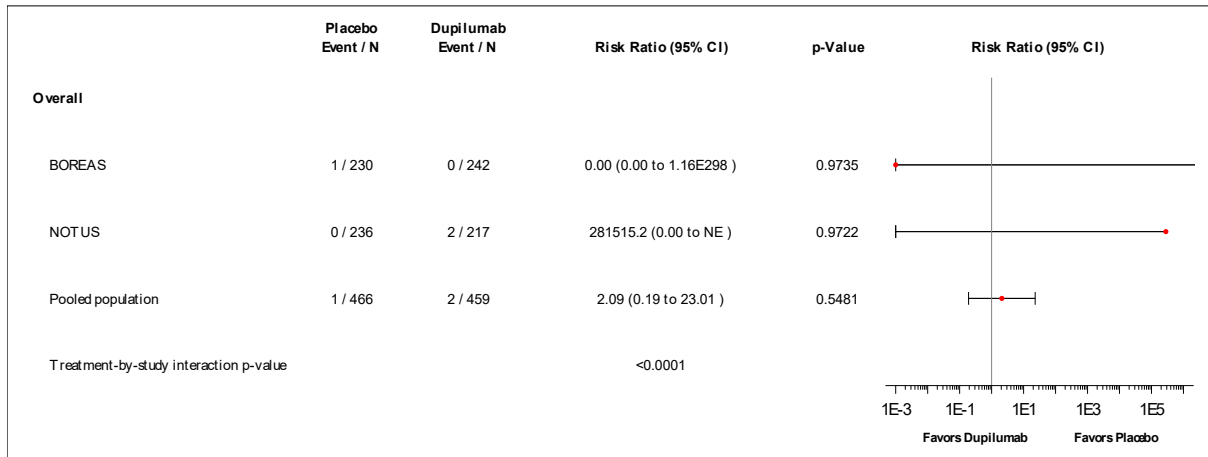


Abbildung 4-132: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Infektion durch opportunistische Erreger zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

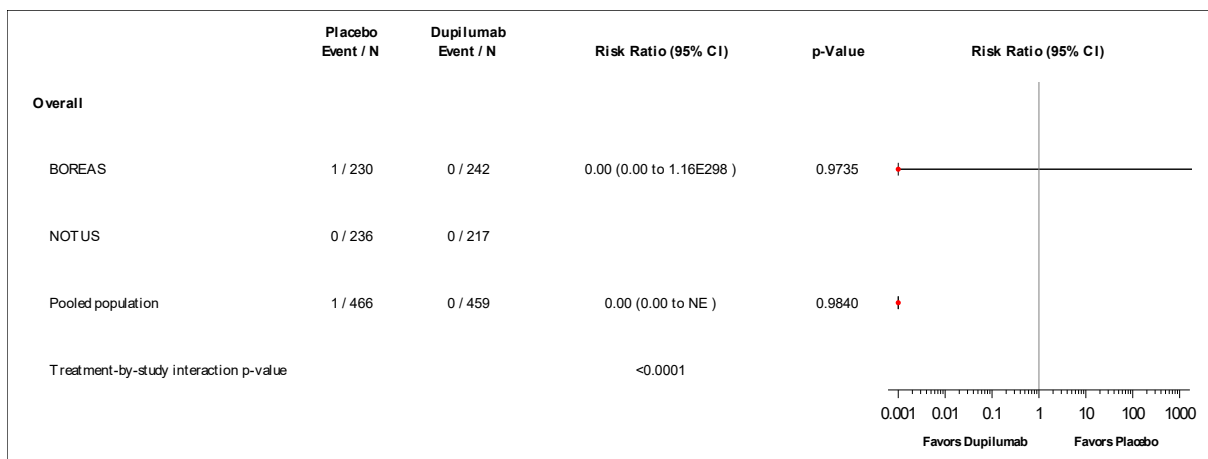


Abbildung 4-133: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Signifikante ALT-Erhöhung zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll) der Studien BOREAS und NOTUS zeigt für die Gesamtrate jeglicher UESI bzw. schwerwiegender UESI bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage. Für die Gesamtrate nicht-schwerer UESI und die Gesamtrate schwerer UESI zeigt die IPD-Meta-Analyse bei entgegengerichteten Effekten eine homogene Datenlage.

Auf Ebene der einzelnen UESI zeigt sich für schwerwiegende UESI der Kategorie Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert, bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage. Für UESI der Kategorie schwerwiegende



Infektionen aller Schweregrade, der Kategorie Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert der Schweregrade jegliche, nicht-schwere und schwere und der Kategorie Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert der Schweregrade jegliche und nicht-schwere zeigt die IPD-Meta-Analyse bei entgegengerichteten Effekten eine homogene Datenlage.

Für UESI der Kategorie systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) aller Schweregrade, der Kategorie anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) aller Schweregrade, der Kategorie parasitäre Infektionen aller Schweregrade, der Kategorie Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert der Schweregrade schwere und schwerwiegende, der Kategorie Infektion durch opportunistische Erreger aller Schweregrade und der Kategorie signifikante ALT-Erhöhung aller Schweregrade sind insgesamt nur wenige Ereignisse aufgetreten. Deshalb sind die Analysen nicht evaluierbar.

Analog zu den Ergebnissen der Studien BOREAS und NOTUS ergibt die IPD-Meta-Analyse aller Endpunkte zu UESI weder Vor- noch Nachteile von Dupilumab.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.9.6 MACE

Tabelle 4-77: Ergebnisse für MACE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gesamtrate MACE</b>					
<b>BOREAS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV1 ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	242	3 (1,2)	230	5 (2,2)	0,56 [0,13; 2,40]; 0,4382 0,57 [0,14; 2,37]; 0,4385 -0,93 [-3,28; 1,42]; 0,4351
<b>NOTUS</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV1 ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	217	1 (0,5)	236	3 (1,3)	0,40 [0,06; 2,84]; 0,3576 <sup>b</sup> 0,36 [0,04; 3,48]; 0,3784 -0,81 [-2,50; 0,88]; 0,3477

Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Gepoolte Population</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
Woche 52	459	4 (0,9)	466	8 (1,7)	0,52 [0,17; 1,61]; 0,2563 <sup>b</sup> 0,50 [0,15; 1,64]; 0,2511 -0,85 [-2,23; 0,53]; 0,2249
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation. Die Endpunktauswertung umfasst kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Herzinfarkt und/oder nicht-tödlichen Schlaganfall.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Waren die Ereignisraten ≤ 1 %, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei der zugehörige p-Wert und die Konfidenzintervalle mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden.</p> <p>FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

Die Raten für MACE liegen in den Studien BOREAS und NOTUS sowie in der gepoolten Population im Dupilumab-Arm und im Kontrollarm in einer vergleichbaren Größenordnung. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-77).

*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.*

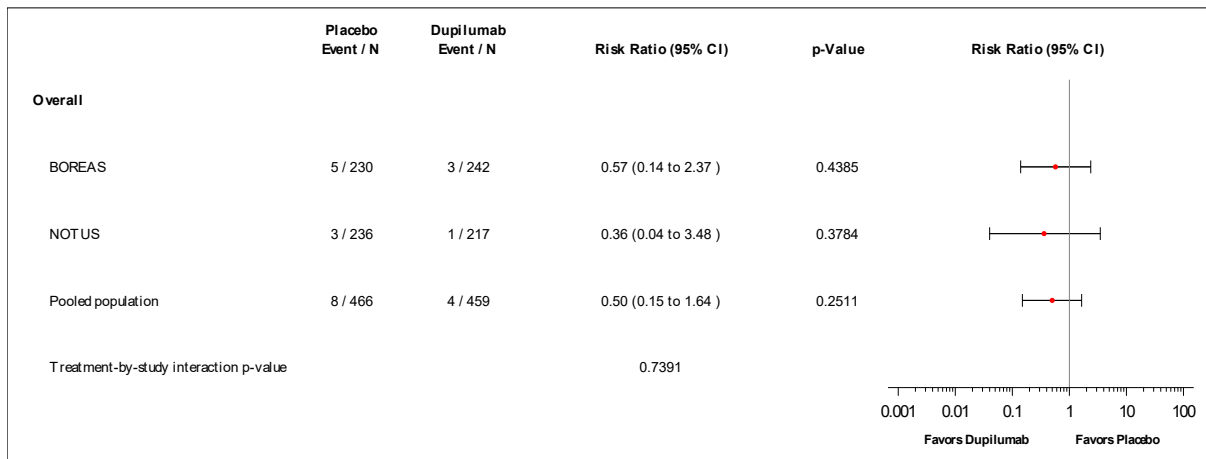


Abbildung 4-134: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für MACE zu Woche 52 der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

Die IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS für die Raten der MACE zeigt für den Anteil der Patienten mit Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll zu Woche 52 bei gleichgerichteten Effekten eine homogene Datenlage (siehe Abbildung 4-134). Die Ergebnisse wären somit geeignet für die Ableitung des Zusatznutzens. Analog zu den Ergebnissen der Studien BOREAS und NOTUS zeigt die IPD-Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher sind die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse ebenfalls auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

<sup>16</sup> unbesetzt

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

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

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

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

Tabelle-4-78 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 1 von 2)

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
<b>BOREAS</b>									
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>									
<b>Mortalität</b>									
UE mit Todesfolge	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<b>Morbidität</b>									
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	n. d.	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	○
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	n. d.	n. d.	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	○
Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

<b>Endpunkt</b> Studie	<b>Alter</b> ( < 65 vs. ≥ 65 Jahre)	<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	<b>Region</b> (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	<b>Abstammung</b> (weiß vs. nicht-weiß)	<b>Ethnische Herkunft</b> (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	<b>Gewicht zu Baseline</b> ( < 70 vs. ≥ 70 - < 90 vs. ≥ 90 kg)	<b>BMI zu Baseline</b> ( < 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	<b>Hochdosis ICS zu Baseline</b> (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	<b>ICS-Dosis zu Baseline</b> ( < 500 vs. ≥ 500 µg)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um ≥ 1,85 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um ≥ 1,15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um ≥ 1,05 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>									
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Sicherheit</b>									
Gesamtrate UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

<b>Endpunkt</b> Studie	<b>Alter</b> ( < 65 vs. ≥ 65 Jahre)	<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	<b>Region</b> (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	<b>Abstammung</b> (weiß vs. nicht-weiß)	<b>Ethnische Herkunft</b> (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	<b>Gewicht zu Baseline</b> ( < 70 vs. ≥ 70 - < 90 vs. ≥ 90 kg)	<b>BMI zu Baseline</b> ( < 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	<b>Hochdosis ICS zu Baseline</b> (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	<b>ICS-Dosis zu Baseline</b> ( < 500 vs. ≥ 500 µg)
Gesamtrate SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	○	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
UE nach SOC und PT: Diarrhö	○	○	n. d.	○	○	n. d.	○	○	○
UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT: Untersuchungen	○	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	○
Jegliche UESI: Gesamtrate	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UESI: Gesamtrate	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	○	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	○
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	○	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	○
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	○	○	n. d.	○	○	○	n. d.	○	○
UESI: Parasitäre Infektionen – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	○	○	n. d.	○	○	○	○	○	○



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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	n. d.	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	○	n. d.
UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesamtrate MACE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<b>NOTUS</b>									
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>									
<b>Mortalität</b>									
UE mit Todesfolge	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<b>Morbidität</b>									
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	●	●	●	●	●	●	●	n. d.	●
Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○

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

<b>Endpunkt</b> Studie	<b>Alter</b> ( < 65 vs. ≥ 65 Jahre)	<b>Geschlecht</b> ( männlich vs. weiblich)	<b>Region</b> (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	<b>Abstammung</b> (weiß vs. nicht-weiß)	<b>Ethnische Herkunft</b> (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	<b>Gewicht zu Baseline</b> ( < 70 vs. ≥ 70 - < 90 vs. ≥ 90 kg)	<b>BMI zu Baseline</b> ( < 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	<b>Hochdosis ICS zu Baseline</b> (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	<b>ICS-Dosis zu Baseline</b> ( < 500 vs. ≥ 500 µg)
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	○	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	○
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	○	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	○
Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um ≥ 3,35 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um ≥ 1,85 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um ≥ 1,15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um ≥ 1,05 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○

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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um $\geq 15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Veränderung des BODE Index <i>Scores</i> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>									
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○

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

<b>Endpunkt</b> Studie	<b>Alter</b> ( < 65 vs. ≥ 65 Jahre)	<b>Geschlecht</b> ( männlich vs. weiblich)	<b>Region</b> (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	<b>Abstammung</b> (weiß vs. nicht-weiß)	<b>Ethnische Herkunft</b> (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	<b>Gewicht zu Baseline</b> ( < 70 vs. ≥ 70 - < 90 vs. ≥ 90 kg)	<b>BMI zu Baseline</b> ( < 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	<b>Hochdosis ICS zu Baseline</b> (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	<b>ICS-Dosis zu Baseline</b> ( < 500 vs. ≥ 500 µg)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 8 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 12 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
<b>Sicherheit</b>									
Gesamtrate UE	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Gesamtrate schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Gesamtrate SUE	○	○	○	○	○	○	○	n. d.	○
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	○	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	○
SUE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	○	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	○

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

<b>Endpunkt</b> Studie	<b>Alter</b> ( < 65 vs. ≥ 65 Jahre)	<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	<b>Region</b> (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	<b>Abstammung</b> (weiß vs. nicht-weiß)	<b>Ethnische Herkunft</b> (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	<b>Gewicht zu Baseline</b> ( < 70 vs. ≥ 70 - < 90 vs. ≥ 90 kg)	<b>BMI zu Baseline</b> ( < 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	<b>Hochdosis ICS zu Baseline</b> (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	<b>ICS-Dosis zu Baseline</b> ( < 500 vs. ≥ 500 µg)
Jegliche UESI: Gesamtrate	○	○	n. d.	○	○	n. d.	○	n. d.	○
Schwere UESI: Gesamtrate	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	○	○	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Parasitäre Infektionen – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	○
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

<b>Endpunkt</b> Studie	<b>Alter</b> ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	<b>Region</b> (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	<b>Abstammung</b> (weiß vs. nicht-weiß)	<b>Ethnische Herkunft</b> (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	<b>Gewicht zu Baseline</b> ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	<b>BMI zu Baseline</b> ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	<b>Hochdosis ICS zu Baseline</b> (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	<b>ICS-Dosis zu Baseline</b> ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesamtrate MACE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<b>Gepoolte Population</b>									
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>									
<b>Mortalität</b>									
UE mit Todesfolge	○	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<b>Morbidität</b>									
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

<b>Endpunkt</b> Studie	<b>Alter</b> ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	<b>Region</b> (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	<b>Abstammung</b> (weiß vs. nicht-weiß)	<b>Ethnische Herkunft</b> (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	<b>Gewicht zu Baseline</b> ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	<b>BMI zu Baseline</b> ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	<b>Hochdosis ICS zu Baseline</b> (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	<b>ICS-Dosis zu Baseline</b> ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>									
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○	○	○



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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
<b>Sicherheit</b>									
Gesamtrate UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate schwere UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate SUE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT: Akute Sinusitis	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.
UE nach SOC und PT: Untersuchungen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SUE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Jegliche UESI: Gesamtrate	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UESI: Gesamtrate	○	○	n. d.	○	○	n. d.	○	○	○
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

<b>Endpunkt</b> Studie	<b>Alter</b> ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	<b>Geschlecht</b> (männlich vs. weiblich)	<b>Region</b> (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	<b>Abstammung</b> (weiß vs. nicht-weiß)	<b>Ethnische Herkunft</b> (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	<b>Gewicht zu Baseline</b> ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	<b>BMI zu Baseline</b> ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	<b>Hochdosis ICS zu Baseline</b> (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	<b>ICS-Dosis zu Baseline</b> ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	○	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	○	○
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI: Parasitäre Infektionen – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	○	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	○	○
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	○	○	n. d.	○	○	○	○	○	○
Jegliche UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	n. d.	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwere UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

<b>Endpunkt</b> Studie	<b>Alter</b> ( < 65 vs. ≥ 65 Jahre)	<b>Geschlecht</b> ( männlich vs. weiblich)	<b>Region</b> (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	<b>Abstammung</b> (weiß vs. nicht-weiß)	<b>Ethnische Herkunft</b> (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	<b>Gewicht zu Baseline</b> ( < 70 vs. ≥ 70 - < 90 vs. ≥ 90 kg)	<b>BMI zu Baseline</b> ( < 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	<b>Hochdosis ICS zu Baseline</b> (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	<b>ICS-Dosis zu Baseline</b> ( < 500 vs. ≥ 500 µg)
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesamtrate MACE	n. d.	○	n. d.	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht dargestellt, da mindestens eine Subgruppe &lt; 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen &lt; 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalative Corticosteroide; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; SGRQ: <i>St. George’s Respiratory Questionnaire</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala</p>									

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

Tabelle-4-79 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 2 von 2)

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerere oder schwerere COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerere COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des (FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
<b>BOREAS</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>							
<b>Mortalität</b>							
UE mit Todesfolge	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<b>Morbidität</b>							
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	●	●	●	●	●	○	○
Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	○	○
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	○	○
Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des (FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des (FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Sicherheit</b>							
Gesamtrate UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesamtrate schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesamtrate SUE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des (FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	○	○	○	○	n. d.	○	○
UE nach SOC und PT: Diarrhö	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT: Untersuchungen	○	○	○	○	○	○	○
Jegliche UESI: Gesamtrate	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UESI: Gesamtrate	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	○	○	○	n. d.	n. d.	○	○
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	○	○
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	○	○
UESI: Parasitäre Infektionen – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des (FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.
UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesamtrate MACE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<b>NOTUS</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll)</b>							
<b>Mortalität</b>							
UE mit Todesfolge	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<b>Morbidität</b>							
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	●	n. d.	●	●	●	●	●
Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	○	n. d.	○	○	○	○	○
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	○	○
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	○	n. d.	○	○	○	○	○



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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum <i>Screening</i> (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwererer oder schwererer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des (FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i> ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	○	n. d.	n. d.	○	n. d.	○	○
Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen	○	n. d.	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des (FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um $\geq 15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
Veränderung des BODE Index Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des (FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	n. d.	○	○	○	○	○
<b>Sicherheit</b>							
Gesamtrate UE	○	n. d.	○	○	○	○	○
Gesamtrate schwere UE	○	n. d.	○	○	○	○	○
Gesamtrate SUE	○	n. d.	○	○	○	○	○
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	○	n. d.	○	○	○	○	○
SUE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	○	n. d.	○	○	○	○	○
Jegliche UESI: Gesamtrate	○	n. d.	○	○	○	○	○
Schwere UESI: Gesamtrate	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

<b>Endpunkt</b> Studie	<b>Raucherstatus zum Screening</b> (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	<b>Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1</b> ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	<b>Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1</b> ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	<b>Ausgangswert des (FeNO)</b> ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	<b>Eosinophilenzahl beim Screening</b> ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	<b>BODE Index Score</b> ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	<b>Emphysem</b> (ja vs. nein)
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Parasitäre Infektionen – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	○	n. d.	○	n. d.	○	○	○
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesamtrate MACE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum <i>Screening</i> (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des (FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i> ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
<b>Gepoolte Population</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>							
<b>Mortalität</b>							
UE mit Todesfolge	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	○	○
<b>Morbidität</b>							
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○
Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○
Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen	○	○	○	○	○	○	○
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwererer oder schwererer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwererer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des (FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum <i>Screening</i> (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des (FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i> ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Sicherheit</b>							
Gesamtrate UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesamtrate schwere UE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesamtrate SUE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des (FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT: Akute Sinusitis	n. d.	n. d.	○	n. d.	○	○	n. d.
UE nach SOC und PT: Untersuchungen	○	○	○	○	○	○	○
UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	○	○	○	○	○	○	○
SUE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	○	○	○	○	○	○	○
Jegliche UESI: Gesamtrate	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UESI: Gesamtrate	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	○	○	○	○	○	○	○
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	○	○	n. d.	○	n. d.	○	○



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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des (FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	○	○	○	○	○	○	○
UESI: Parasitäre Infektionen – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	○	○	○	○	○	○	○
Jegliche UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	○	○	n. d.	n. d.	○	○	n. d.
Schwere UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schwerwiegende UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesamtrate MACE	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	○	n. d.

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

<b>Endpunkt</b> Studie	<b>Raucherstatus zum Screening</b> (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	<b>Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1</b> ( $\leq 2$ vs. $\geq 3$ )	<b>Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1</b> (0 vs. $\geq 1$ )	<b>Ausgangswert des FeNO</b> ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	<b>Eosinophilenzahl beim Screening</b> ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	<b>BODE Index Score</b> ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	<b>Emphysem</b> (ja vs. nein)
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht dargestellt, da mindestens eine Subgruppe <math>&lt; 10</math> Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen <math>&lt; 10</math> Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala</p>							

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-80 und Tabelle 4-81 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

#### **4.3.1.3.2.1 Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen**

In der folgenden Tabelle 4-80 und Tabelle 4-81 werden die Ergebnisse der Interaktionstests aller untersuchten Subgruppenanalysen auf Ebene der IPD-Meta-Analyse und auf Einzelstudienebene für die Studien BOREAS und NOTUS zu Woche 52 dargestellt. Für die Studie BOREAS war für die EQ-5D VAS und den BODE Index *Score* ausschließlich eine Erhebung zu *Baseline* vorgesehen. Daher werden für diese Endpunkte Subgruppenanalysen nur für die Studie NOTUS durchgeführt und dargestellt. Für die Endpunkte E-RS: COPD, Prä-BD-FEV<sub>1</sub>, Post-BD-FEV<sub>1</sub>, EQ-5D VAS, BODE Index *Score* und SGRQ werden im Fall der Studie NOTUS, wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, diejenigen Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.

Die IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS ist die relevante Auswertung für die Quantifizierung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier. Entsprechend werden die Ergebnisse von Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) auf Ebene der IPD-Meta-Analyse in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 tabellarisch dargestellt und diskutiert. Sofern diese Subgruppen ebenfalls auf Einzelstudienebene für mindestens eine der beiden Studien BOREAS oder NOTUS statistisch signifikante Interaktionstests zeigen, werden ebenfalls die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die betreffende Studie auf Einzelstudienebene in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 dargestellt. Alle anderen Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest ausschließlich auf Einzelstudienebene werden in Anhang 4-G abgelegt.

Im Fall des Endpunktes E-RS: COPD zeigt sich bei der IPD-Meta-Analyse eine heterogene Datenlage bei den binären Analysen. Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD Gesamt-Scores bzw. der Domänen Atemlosigkeit und Thoraxsymptome werden aufgrund der heterogenen Datenlage die Ergebnisse von Subgruppenanalysen der einzelnen Studien BOREAS und NOTUS betrachtet. Gleiches gilt für die Analyse des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 4$  Punkte. Die Ergebnisse der IPD-Meta-Analyse auf Subgruppenebene werden für diese Endpunkte nur ergänzend dargestellt.

Die Subgruppenanalysen mit einem p-Wert des Interaktionstests von  $\geq 0,05$  werden sowohl für die IPD-Meta-Analyse als auch für die Studien BOREAS und NOTUS in Anhang 4-G dargestellt.

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

### 4.3.1.3.2.1.1 Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen der Studie BOREAS

Tabelle 4-80: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie BOREAS (Tabelle 1 von 2)

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
<b>BOREAS</b>									
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>									
<b>Mortalität</b>									
UE mit Todesfolge	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Morbidität</b>									
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,3248	0,9857	0,8634	0,9265	0,4185	0,7812	0,6818	0,1362	0,2815
Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,4458	0,9026	0,7327	0,7839	0,2582	0,7169	0,7815	0,1461	0,2032
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	k.A.	k.A.	k.A.	0,9769	0,1573	k.A.	k.A.	k.A.	0,8451
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	0,9139	0,2187	0,4684	0,1810	0,4416	0,4299	0,3802	<b>0,0278</b>	0,0966
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	k.A.	k.A.	k.A.	0,9940	0,2173	k.A.	k.A.	k.A.	0,9915
Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen	0,0669	0,8482	0,1443	<b>0,0450</b>	0,2297	0,9823	0,9902	0,0818	0,6786

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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,3225	0,3205	0,8011	0,4142	0,5921	0,4584	0,5107	0,4166	0,0685
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,7426	0,7780	0,0970	0,2129	0,1054	0,2396	0,9316	0,7205	0,0980
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,3129	0,3931	0,9900	0,5410	0,8642	0,3136	<b>0,0153</b>	0,8559	0,3137
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,8117	0,9029	0,9960	0,7459	0,7142	0,3604	0,5900	0,2537	<b>0,0403</b>
Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,6982	0,7116	0,6257	0,3470	0,3900	0,7982	0,1945	0,3562	0,5160
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,6914	0,7875	0,5367	0,2907	0,5807	0,7409	0,7240	0,4324	0,8188
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,4921	0,4931	0,7439	0,4107	0,3737	0,5108	<b>0,0404</b>	<b>0,0098</b>	0,3917
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,9425	0,9377	0,7707	0,5877	0,4225	0,7379	0,0846	0,3666	0,3858
Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,3705	0,2776	0,0839	0,4656	0,1525	0,4515	0,6415	0,5377	0,4678

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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,9490	0,4827	0,1245	0,3503	0,1600	0,4412	0,6923	0,3700	0,7946
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>									
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,6819	0,3101	0,5357	0,8470	0,3251	0,6133	0,2408	0,7773	0,8377
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,7914	0,7133	0,2357	0,6936	0,0922	0,5748	0,1178	0,3080	0,4585
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,8403	0,7243	0,4731	0,4823	0,2461	0,5051	0,0636	0,5892	0,6614
Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,3352	0,8561	0,1902	0,2901	0,3754	0,4678	0,2168	0,8679	0,9940
Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,3625	0,5113	0,8734	0,7943	0,5621	0,2890	0,1926	<b>0,0374</b>	0,2883
Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,0922	0,7722	0,2685	0,6460	0,1901	0,4196	0,4546	0,9475	0,6755
Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,3720	0,6782	0,1154	0,0918	0,7073	0,4958	0,3167	0,7694	0,5753
<b>Sicherheit</b>									
Gesamtrate UE	0,3565	0,6755	0,7218	0,7956	0,5752	0,1453	0,1402	<b>0,0035</b>	0,6844

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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
Gesamtrate schwere UE	0,4589	0,4696	0,5121	0,2152	0,7800	0,5635	0,5778	0,3779	0,8203
Gesamtrate SUE	0,4305	0,2199	0,2682	0,4077	0,6433	<b>0,0348</b>	0,6327	0,4338	0,4252
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	0,9749	0,1664	k.A.	0,8805	0,7138	k.A.	k.A.	0,6249	k.A.
UE nach SOC und PT: Diarrhö	0,9904	0,5929	k.A.	0,9688	0,6996	k.A.	0,8900	0,9002	0,2926
UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,7678	0,6729	0,5237	0,1576	0,9766	0,3238	0,5730	0,0719	0,0693
UE nach SOC und PT: Untersuchungen	0,1007	0,5697	k.A.	0,8639	0,4558	0,4215	k.A.	0,7908	0,8111
Jegliche UESI: Gesamtrate	0,0625	0,2098	0,8713	0,5805	0,5806	0,8919	0,3273	0,9912	0,7892
Schwere UESI: Gesamtrate	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,9994	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	0,3666	0,5274	k.A.	0,4890	0,9634	0,9948	k.A.	0,7657	0,3449
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,3633	0,9713	k.A.	0,9559	0,9747	0,8142	k.A.	0,9747	0,6402
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,3633	0,9713	k.A.	0,9559	0,9747	0,8142	k.A.	0,9747	0,6402
UESI: Parasitäre Infektionen – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,0703	0,1982	k.A.	0,8093	0,9780	0,6985	0,6309	0,6575	0,2606
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	k.A.	0,9712	k.A.	0,9416	0,9999	k.A.	k.A.	0,9747	k.A.
UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate MACE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
k.A.: keine Angabe, d. h. Subgruppenanalyse nicht dargestellt, da mindestens eine Subgruppe $< 10$ Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen $< 10$ Ereignisse aufgetreten sind. BMI: <i>Body Mass Index</i> ; BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i> ; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i> ; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i> ; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i> ; FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalative Corticosteroide; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i> ; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala									



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

Tabelle 4-81: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie BOREAS (Tabelle 2 von 2)

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (≤ 2 vs. 3 vs. ≥ 4)	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0 vs. 1 vs. ≥ 2)	Ausgangswert des FeNO (< 20 vs. ≥ 20 ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening (< 0,5 vs. ≥ 0,5 Giga/l)	BODE Index Score (≤ 4 vs. > 4)	Emphysem (ja vs. nein)
<b>BOREAS</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll)</b>							
<b>Mortalität</b>							
UE mit Todesfolge	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Morbidität</b>							
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,6314	0,7631	0,9444	0,1898	0,5235	0,6422	0,6565
Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,5331	0,9408	0,9644	0,1675	0,5399	0,8044	0,7144
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,9694	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,6939	0,4917
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	0,6490	0,8772	0,4525	0,1768	0,4119	0,3404	0,9265
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	0,9906	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,4840	0,9915
Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen	0,9333	0,4675	0,9983	0,6057	0,9067	0,0709	0,8148
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,5686	0,1724	0,9409	0,3912	0,3603	0,8742	<b>0,0206</b>

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,2913	0,2894	0,6557	0,1725	0,6950	0,9497	0,1196
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,4684	0,3728	0,9898	0,7479	0,2338	0,2487	0,1714
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,8277	0,4017	0,9048	0,4771	0,6056	0,8551	<b>0,0228</b>
Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,9043	<b>0,0463</b>	0,9388	0,9939	0,6059	0,4606	0,0562
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,5446	0,0793	0,9856	0,6843	0,8213	0,6258	0,1221
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,8465	0,1362	0,8127	0,6519	0,6217	0,4113	0,2389
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,7768	0,0563	0,9225	0,3812	0,2337	0,4545	<b>0,0269</b>
Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,9694	0,1262	0,8496	0,4211	<b>0,0027</b>	0,7666	0,4568
Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,7660	0,7648	0,8819	0,3199	<b>0,0021</b>	0,7861	0,7517

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,9227	0,7892	0,0588	<b>0,0500</b>	0,0655	0,2191	0,6258
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,3575	0,9237	<b>0,0477</b>	<b>0,0221</b>	<b>0,0189</b>	0,5628	0,1031
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,9863	0,9156	0,0574	<b>0,0375</b>	<b>0,0258</b>	0,6602	0,6996
Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,8900	0,3958	0,4999	<b>0,0025</b>	0,1146	0,8236	0,4464
Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,4915	0,4422	0,7328	0,0676	<b>0,0164</b>	0,3327	0,3763
Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,5736	0,2669	0,6796	<b>0,0216</b>	0,5394	0,4910	0,6230
Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,7859	0,6637	0,5043	<b>0,0031</b>	0,1159	0,7778	0,5086
<b>Sicherheit</b>							
Gesamtrate UE	0,5184	0,0975	<b>0,0135</b>	0,2691	0,6421	0,9800	0,4063
Gesamtrate schwere UE	0,5925	0,2394	0,5895	0,2000	0,9073	0,1576	0,6692
Gesamtrate SUE	0,7498	0,1886	0,2273	<b>0,0379</b>	0,6477	0,0929	0,8372

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	0,5576	0,9992	0,9996	0,4819	k.A.	0,3374	0,9751
UE nach SOC und PT: Diarrhö	0,8552	0,9995	0,8196	0,5069	0,3841	0,1604	0,0753
UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,7494	0,1971	0,7012	0,6075	0,1260	0,1334	0,3643
UE nach SOC und PT: Untersuchungen	0,1481	0,8019	0,9984	0,4835	0,9567	0,9410	0,9294
Jegliche UESI: Gesamtrate	0,5182	0,4312	0,9538	0,5218	0,2662	0,4859	0,5436
Schwere UESI: Gesamtrate	0,9776	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,9721	k.A.
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	0,8797	0,9993	0,8120	k.A.	k.A.	0,9687	0,6380
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,8700	0,9993	k.A.	k.A.	k.A.	0,9686	0,6475
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,8700	0,9993	k.A.	k.A.	k.A.	0,9686	0,6475
UESI: Parasitäre Infektionen – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,5815	0,8704	0,9944	0,8303	0,2855	0,9682	0,4639
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (≤ 2 vs. 3 vs. ≥ 4)	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0 vs. 1 vs. ≥ 2)	Ausgangswert des FeNO (< 20 vs. ≥ 20 ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening (< 0,5 vs. ≥ 0,5 Giga/l)	BODE Index Score (≤ 4 vs. > 4)	Emphysem (ja vs. nein)
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,8571	0,9993	k.A.	k.A.	k.A.	0,9686	k.A.
UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate MACE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<p>k.A.: keine Angabe, d. h. Subgruppenanalyse nicht dargestellt, da mindestens eine Subgruppe &lt; 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen &lt; 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalative Corticosteroide; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala</p>							

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

### 4.3.1.3.2.1.2 Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen der Studie NOTUS

Tabelle 4-82: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie NOTUS (Tabelle 1 von 2)

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
<b>NOTUS</b>									
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>									
<b>Mortalität</b>									
UE mit Todesfolge	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Morbidität</b>									
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,6253	0,6613	0,5995	0,4208	0,2976	0,2578	0,7010	k.A.	0,2238
Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,7393	0,7151	0,5193	0,7796	0,4033	0,2646	0,8584	k.A.	0,2134
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,9785	0,9721	k.A.	0,9783	0,9761	k.A.	k.A.	k.A.	0,8708
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	0,2121	0,5807	0,1895	0,4621	0,3205	0,5244	0,4373	k.A.	0,3681
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	0,9899	0,9915	k.A.	0,9919	0,9920	k.A.	k.A.	k.A.	0,3145
Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen	0,1768	0,9397	0,2903	0,4908	0,2089	0,4627	0,1685	k.A.	0,4117

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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,4716	0,1667	0,1272	0,2241	0,1830	0,4751	0,5768	k.A.	0,8201
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,2955	0,1603	0,1040	0,1828	<b>0,0096</b>	0,6255	0,6098	k.A.	0,9971
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,4510	0,2646	0,7527	0,4387	0,7931	0,3672	0,3906	k.A.	0,4857
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,3305	0,3020	0,1106	0,6587	0,1722	0,8595	0,3002	k.A.	0,2733
Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,5235	0,4717	<b>0,0118</b>	<b>0,0281</b>	0,0785	<b>0,0413</b>	0,0879	k.A.	0,3324
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,2786	0,5025	<b>0,0242</b>	<b>0,0403</b>	<b>0,0305</b>	0,1132	0,1173	k.A.	0,8370
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,5589	0,7626	0,0558	<b>0,0309</b>	0,6738	0,0636	0,1344	k.A.	0,1320
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,4748	0,3844	<b>0,0138</b>	0,1422	0,1206	0,0618	0,2001	k.A.	0,2018
Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,7226	0,6831	0,8996	0,8280	0,9503	0,8891	0,6671	k.A.	0,5970

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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,2965	0,6990	0,6906	0,9124	0,6423	0,9738	0,4101	k.A.	0,3792
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um $\geq 15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,9754	0,1950	0,8782	0,1281	0,7972	0,8001	0,1344	k.A.	0,7912
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,4610	0,5691	0,2000	0,6436	0,6708	0,2013	0,8428	k.A.	0,3457
Veränderung des BODE Index <i>Scores</i> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,9603	0,3974	0,7376	0,5855	0,5483	0,3267	0,6828	k.A.	0,8151
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>									
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,6119	0,9534	0,2657	0,8929	<b>0,0358</b>	0,1116	0,6208	k.A.	0,8207
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,9107	0,9521	0,0966	0,7060	<b>0,0100</b>	0,1695	0,2694	k.A.	0,6609
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,3631	0,5459	0,2814	0,4281	<b>0,0325</b>	0,1558	0,4154	k.A.	0,2624
Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,6853	0,6255	0,1178	0,7412	0,0807	0,0648	0,4569	k.A.	0,4227



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

Endpunkt Studie	Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline (< 70 vs. ≥ 70 - < 90 vs. ≥ 90 kg)	BMI zu Baseline (< 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline (< 500 vs. ≥ 500 µg)
Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,2215	0,4572	0,9547	0,7467	0,5150	0,6181	0,9493	k.A.	0,8998
Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,8577	0,9367	<b>0,0494</b>	0,4675	<b>0,0109</b>	0,3084	0,2490	k.A.	0,3233
Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,8869	0,5795	<b>0,0379</b>	0,8387	0,1010	<b>0,0185</b>	0,4265	k.A.	0,3640
<b>Sicherheit</b>									
Gesamtrate UE	0,0965	<b>0,0305</b>	0,9739	0,1384	0,6697	0,1933	<b>0,0103</b>	k.A.	0,6405
Gesamtrate schwere UE	0,2697	0,1145	0,6386	0,3195	0,7070	0,2611	0,0680	k.A.	0,5310
Gesamtrate SUE	0,3052	0,1221	0,7213	0,6306	0,8371	0,5521	<b>0,0034</b>	k.A.	0,3926
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	0,6731	0,9743	k.A.	0,2301	0,5901	k.A.	k.A.	k.A.	0,1693
SUE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,9694	0,9747	k.A.	0,1063	0,9761	k.A.	k.A.	k.A.	0,4713
Jegliche UESI: Gesamtrate	0,4176	0,3332	k.A.	0,4815	0,6610	k.A.	0,3224	k.A.	0,8808
Schwere UESI: Gesamtrate	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	0,6815	0,4559	k.A.	0,9785	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,9314	k.A.	k.A.	0,9787	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,9314	k.A.	k.A.	0,9787	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Parasitäre Infektionen – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,4626	k.A.	k.A.	0,9757	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,8304
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	k.A.	k.A.	k.A.	<b><math>&lt; 0,0001</math></b>	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate MACE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

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

<b>Endpunkt</b> Studie	<b>Alter</b> ( < 65 vs. ≥ 65 Jahre )	<b>Geschlecht</b> ( männlich vs. weiblich )	<b>Region</b> ( Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder )	<b>Abstammung</b> ( weiß vs. nicht-weiß )	<b>Ethnische Herkunft</b> ( hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch )	<b>Gewicht zu Baseline</b> ( < 70 vs. ≥ 70 - < 90 vs. ≥ 90 kg )	<b>BMI zu Baseline</b> ( < 25 vs. ≥ 25 - < 30 vs. ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	<b>Hochdosis ICS zu Baseline</b> ( Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS )	<b>ICS-Dosis zu Baseline</b> ( < 500 vs. ≥ 500 µg )
<p>k.A.: keine Angabe, d. h. Subgruppenanalyse nicht dargestellt, da mindestens eine Subgruppe &lt; 10 Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen &lt; 10 Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalative Corticosteroide; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala</p>									

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

Tabelle 4-83: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie NOTUS (Tabelle 2 von 2)

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
<b>NOTUS</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>							
<b>Mortalität</b>							
UE mit Todesfolge	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Morbidität</b>							
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,5011	k.A.	0,8226	0,5104	0,5168	0,8729	0,4105
Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,5195	k.A.	0,8645	0,5859	0,3312	0,8262	0,7495
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,5959	k.A.	k.A.	0,3998	k.A.	0,1876	0,9747
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	0,8574	k.A.	0,3107	0,8809	0,6483	0,7504	0,6020
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	0,5995	k.A.	k.A.	0,8381	k.A.	0,6873	0,9925
Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen	0,5614	k.A.	0,4393	0,8607	0,5113	0,4700	0,8860
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,7508	k.A.	0,8801	0,4396	0,9258	0,7232	0,6987

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,3128	k.A.	0,9811	0,9935	0,7536	0,9606	0,9249
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,8824	k.A.	0,8686	0,4637	0,9611	0,6708	0,1810
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,5502	k.A.	0,4076	0,1907	0,9803	0,3864	0,1707
Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,6304	k.A.	0,3018	0,7037	0,7731	0,3118	0,0978
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,9716	k.A.	0,1419	0,6428	0,7910	0,3722	0,1478
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,5557	k.A.	0,4935	0,1873	0,6559	0,5799	0,1884
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,3419	k.A.	0,5057	0,3468	0,3911	0,2780	0,1905
Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,4162	k.A.	0,6673	0,1377	0,3434	0,3878	0,6714
Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,6355	k.A.	0,3208	0,3985	0,6295	0,3042	0,4389
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um $\geq 15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,5973	k.A.	0,6343	0,1036	0,7064	0,1364	0,2647

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. 3 vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0 vs. 1 vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,6158	k.A.	0,2848	0,4223	0,9206	0,1112	0,7176
Veränderung des BODE Index Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,6035	k.A.	0,3699	0,8882	0,5305	0,8235	0,8602
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt- Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> - Wert	0,7483	k.A.	0,4482	0,9716	0,7379	0,7974	0,7316
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt- Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> - Wert	0,7039	k.A.	0,2146	0,4632	0,9383	0,7253	0,3730
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt- Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> - Wert	0,8521	k.A.	0,4090	0,9014	0,9548	0,6601	<b>0,0335</b>
Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,2587	k.A.	0,3252	0,3850	0,9801	0,5628	0,3332
Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,6447	k.A.	0,7145	0,8990	0,6951	0,7796	0,2602
Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,1229	k.A.	0,1782	0,1874	0,6897	0,7534	0,9637
Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,4365	k.A.	0,2806	0,5744	0,6886	0,3701	0,2351

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (≤2 vs. 3 vs. ≥4)	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0 vs. 1 vs. ≥2)	Ausgangswert des FeNO (<20 vs. ≥20 ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening (<0,5 vs. ≥0,5 Giga/l)	BODE Index Score (≤4 vs. >4)	Emphysem (ja vs. nein)
<b>Sicherheit</b>							
Gesamtrate UE	0,7653	k.A.	0,7259	0,2415	0,4213	0,3451	0,2267
Gesamtrate schwere UE	0,4430	k.A.	0,8959	<b>0,0398</b>	0,1526	0,2055	0,3359
Gesamtrate SUE	0,7947	k.A.	0,9271	<b>0,0259</b>	0,0602	0,0999	0,2408
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	0,3212	k.A.	0,9993	0,3706	0,5169	0,9701	0,8191
SUE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,6637	k.A.	0,8852	0,9957	0,1690	0,7983	0,9782
Jegliche UESI: Gesamtrate	0,4962	k.A.	0,9953	0,1409	0,1929	0,1778	0,6947
Schwere UESI: Gesamtrate	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	0,9762	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,3655	k.A.
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,9759	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,9759	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Parasitäre Infektionen – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,9129	k.A.	0,8025	k.A.	0,9706	0,1923	0,9691

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate MACE	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
k.A.: keine Angabe, d. h. Subgruppenanalyse nicht dargestellt, da mindestens eine Subgruppe $< 10$ Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen $< 10$ Ereignisse aufgetreten sind. BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i> ; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i> ; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i> ; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i> ; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalative Corticosteroide; IPD: <i>Individual Patient Data</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i> ; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i> ; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala							



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

### 4.3.1.3.2.1.3 Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen der IPD-Meta-Analyse

Tabelle 4-84: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS (Tabelle 1 von 2)

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
<b>Gepoolte Population</b>									
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>									
<b>Mortalität</b>									
UE mit Todesfolge	0,9721	0,9753	k.A.	0,9395	0,9798	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Morbidität</b>									
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,3688	0,7557	0,6324	0,7399	0,1759	0,2557	0,6769	0,1991	0,1798
Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,5395	0,8230	0,4892	0,9071	0,1502	0,2497	0,8126	0,2645	0,1368
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,0867	0,4759	0,9760	0,6242	0,6694	0,4582	0,8276	0,7359	0,5064
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	0,5346	0,5988	0,1365	0,2394	0,1630	0,6494	0,9990	0,0643	0,0719
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	0,1025	0,3182	0,9435	0,2876	0,6333	0,5955	0,6664	0,8014	0,8953
Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen	0,7821	0,8547	<b>0,0487</b>	0,3090	0,0727	0,6885	0,4385	0,1806	0,3430

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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,2483	0,7479	0,6225	0,3705	0,7145	0,3988	0,1642	0,7128	0,1446
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,7545	0,2250	0,0924	0,6519	0,5600	0,5523	0,5499	0,7722	0,2815
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,1958	0,6694	0,9862	0,8520	0,8053	0,1109	<b>0,0384</b>	0,9742	0,2520
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,2740	0,3281	0,5102	0,8703	0,2669	0,6335	0,1673	0,7299	<b>0,0213</b>
Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,9244	0,3349	0,1461	0,6603	0,0510	0,1320	0,0626	NE	0,3009
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,8191	0,4744	0,1966	0,8147	0,0559	0,4733	0,3171	0,2823	0,7357
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,4549	0,2821	0,6298	0,5570	0,3195	0,0568	<b>0,0234</b>	NE	0,1471
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,6087	0,3867	0,1061	0,6273	0,0685	0,1035	0,0674	0,6262	0,1593
Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert	0,3509	0,5713	0,5827	0,7491	0,3591	0,6270	0,9398	0,7413	0,9000

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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,4669	0,7474	0,7475	0,5754	0,6103	0,4560	0,8272	0,8156	0,4107
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>									
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,6458	0,4061	0,1517	0,7188	<b>0,0481</b>	0,8855	0,3222	0,4094	0,8276
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,8327	0,5716	<b>0,0202</b>	0,9703	<b>0,0039</b>	0,7724	<b>0,0494</b>	0,3258	0,8350
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,3893	0,9382	0,1844	0,9859	<b>0,0281</b>	0,7954	0,0700	0,6608	0,6660
Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,6308	0,5797	0,1691	0,2364	<b>0,0412</b>	0,8889	0,1477	0,7668	0,5364
Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,1946	0,9233	0,9652	0,8806	0,8039	0,8614	0,3846	0,0600	0,3189
Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,2804	0,7571	0,0532	0,3259	<b>0,0045</b>	0,9234	0,2162	0,7294	0,6662
Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,5593	0,4834	0,0990	0,1163	0,1204	0,6954	0,2358	0,6246	0,2618
<b>Sicherheit</b>									
Gesamtrate UE	0,7737	0,1035	0,8338	0,2857	0,3869	0,0727	<b>0,0030</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	0,9817

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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
Gesamtrate schwere UE	0,1782	0,5212	0,3690	0,1102	0,6317	0,7499	<b>0,0494</b>	0,0514	0,7715
Gesamtrate SUE	0,1828	0,8846	0,2943	0,3332	0,8198	0,2791	<b>0,0220</b>	0,0604	0,9826
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	0,7971	0,8227	0,8557	0,3205	0,4952	0,9601	0,5231	0,1982	0,2691
UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,2166	0,2629	0,5470	<b>0,0188</b>	0,3090	0,9607	0,8279	0,3521	0,0947
UE nach SOC und PT: Akute Sinusitis	k.A.	k.A.	k.A.	<b><math>&lt; 0,0001</math></b>	k.A.	k.A.	k.A.	0,9591	k.A.
UE nach SOC und PT: Untersuchungen	0,1604	0,5312	0,9626	0,9878	0,9920	0,5468	0,2832	0,5205	0,8440
UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,3576	0,1880	0,8521	0,9735	0,2255	0,7625	0,8380	0,2097	<b>0,0193</b>
Schwere UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,1501	0,3774	0,5399	0,0663	0,8583	0,5433	0,5962	0,0675	0,6902
SUE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,2341	0,2910	0,7015	0,2090	0,9180	0,3264	0,5825	0,0536	0,9090
Jegliche UESI: Gesamtrate	0,0513	0,1177	0,9426	0,9672	0,8810	0,2249	0,0770	0,2684	0,7585
Schwere UESI: Gesamtrate	0,8904	0,6406	k.A.	0,2442	0,9253	k.A.	0,3146	0,2441	0,8701
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	0,3438	0,3345	0,8564	0,3008	0,4157	0,7278	0,1459	0,1103	0,8705
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht- hispanisch oder nicht- lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht- Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,4913	0,1319	0,9219	0,5857	0,3682	0,3936	0,0909	0,9500	0,4092
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,9113	0,1980	k.A.	0,6076	0,9600	k.A.	k.A.	0,9517	0,3516
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,4913	0,1319	0,9219	0,5857	0,3682	0,3936	0,0909	0,9500	0,4092
UESI: Parasitäre Infektionen – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,0636	0,1981	0,8783	0,8097	0,9035	<b>0,0367</b>	0,1233	0,1352	0,4918
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,6547	0,3182	k.A.	0,8980	0,8746	k.A.	k.A.	0,9516	0,7973
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,6475	0,1821	k.A.	0,9307	0,3859	0,1799	0,0742	0,9500	0,4434
Jegliche UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	k.A.	0,8221	k.A.	0,9760	0,9781	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwere UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

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

Endpunkt Studie	Alter ( $< 65$ vs. $\geq 65$ Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Region (Asien vs. Lateinamerika vs. Osteuropa vs. westliche Länder)	Abstammung (weiß vs. nicht-weiß)	Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch)	Gewicht zu Baseline ( $< 70$ vs. $\geq 70 - < 90$ vs. $\geq 90$ kg)	BMI zu Baseline ( $< 25$ vs. $\geq 25 - < 30$ vs. $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	Hochdosis ICS zu Baseline (Hochdosis ICS vs. Nicht-Hochdosis ICS vs. kein ICS)	ICS-Dosis zu Baseline ( $< 500$ vs. $\geq 500$ µg)
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate MACE	k.A.	0,9761	k.A.	0,9751	0,9795	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

k.A.: keine Angabe, d. h. Subgruppenanalyse nicht dargestellt, da mindestens eine Subgruppe  $< 10$  Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen  $< 10$  Ereignisse aufgetreten sind.

BMI: *Body Mass Index*; BODE: *Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity*; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: *European Quality of Life 5 Dimensions*; E-RS: *Evaluating Respiratory Symptoms in COPD*; EXACT: *Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool*; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalative Corticosteroide; IPD: *Individual Patient Data*; ITT: *Intention-to-Treat*; MACE: *Major Adverse Cardiovascular Event*; MMRM: *Mixed Model for Repeated Measures*; NE: Nicht evaluierbar; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; PT: *Preferred Term*; SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala

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

Tabelle 4-85: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS (Tabelle 2 von 2)

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (≤ 2 vs. 3 vs. ≥ 4)	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0 vs. 1 vs. ≥ 2)	Ausgangswert des FeNO (< 20 vs. ≥ 20 ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening (< 0,5 vs. ≥ 0,5 Giga/l)	BODE Index Score (≤ 4 vs. > 4)	Emphysem (ja vs. nein)
<b>Gepoolte Population</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
<b>Mortalität</b>							
UE mit Todesfolge	0,7260	0,9991	k.A.	k.A.	k.A.	0,9747	0,7338
<b>Morbidität</b>							
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,3845	0,5899	0,6883	0,2556	0,3815	0,8367	0,4845
Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,3292	0,6369	0,7592	0,2497	0,2876	0,7544	0,7793
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen	0,5764	0,6084	0,6300	0,8334	0,3425	0,5336	0,9772
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	0,6076	0,8374	0,3137	0,2827	0,3996	0,5135	0,6549
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen	0,2846	0,7001	0,5005	0,8280	0,4016	0,8521	0,9880
Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen	0,7981	0,8650	0,7149	0,5187	0,6367	0,2689	0,7740

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,4917	0,5083	0,7244	0,8656	0,4195	0,7960	0,1651
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,2344	0,3651	0,8696	0,3311	0,6430	0,9312	0,2304
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,4242	0,3324	0,8414	0,6703	0,3015	0,6741	0,9332
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,9878	0,7934	0,7536	0,2245	0,4036	0,8639	0,6351
Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,8090	<b>0,0101</b>	0,7492	0,7701	0,5168	0,8928	0,7260
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,7436	<b>0,0082</b>	0,5926	0,5652	0,7789	0,9419	0,7608
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,6086	0,0921	0,7239	0,2022	0,8192	0,6480	0,8629
Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,3727	0,0884	0,9369	0,2333	0,1193	0,9729	0,4479
Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,5572	0,3100	0,9978	0,7579	<b>0,0044</b>	0,5472	0,7892



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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,6326	0,8157	0,8284	0,7363	<b>0,0098</b>	0,4419	0,6911
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt- <i>Scores</i> um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> - Wert	0,6490	0,8863	<b>0,0395</b>	0,1378	0,1992	0,2678	0,4053
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt- <i>Scores</i> um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> - Wert	0,6068	0,9723	<b>0,0136</b>	<b>0,0194</b>	0,0647	0,2916	0,3857
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt- <i>Scores</i> um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> - Wert	0,9682	0,9407	<b>0,0104</b>	0,0814	0,0617	0,6830	0,3727
Veränderung des SGRQ-Gesamt- <i>Scores</i> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,3621	0,5909	0,2539	<b>0,0040</b>	0,3086	0,6636	0,9837
Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,3916	0,6783	0,9138	0,1741	0,1502	0,3973	0,9794
Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,5220	0,3323	0,2332	<b>0,0105</b>	0,9497	0,5227	0,7503
Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	0,4338	0,6552	0,2680	<b>0,0074</b>	0,1950	0,5422	0,8814
<b>Sicherheit</b>							
Gesamtrate UE	0,7392	0,1749	0,4497	0,1138	0,3987	0,6196	0,1879

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

Endpunkt Studie	Raucherstatus zum Screening (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	Anzahl schwerer COPD- Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	Ausgangswert des FeNO ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	Eosinophilenzahl beim Screening ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	BODE Index Score ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	Emphysem (ja vs. nein)
Gesamtrate schwere UE	0,3204	0,8547	0,5675	<b>0,0123</b>	0,3248	0,9319	0,5763
Gesamtrate SUE	0,6041	0,8476	0,3069	<b>0,0014</b>	0,0939	0,8587	0,3151
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	0,7465	0,5189	0,3633	0,2578	0,3920	0,5967	0,7589
UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,7280	0,5171	0,9331	0,1259	<b>0,0458</b>	0,0548	0,6416
UE nach SOC und PT: Akute Sinusitis	k.A.	k.A.	0,9993	k.A.	0,9773	0,9784	k.A.
UE nach SOC und PT: Untersuchungen	0,0617	0,9737	0,8269	0,5124	0,1661	0,9840	0,8959
UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,1473	0,2784	0,6343	0,5284	0,9766	0,9499	0,3371
Schwere UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,4127	0,9118	0,5899	0,5163	0,5214	0,6528	0,4130
SUE nach SOC und PT: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,3302	0,7763	0,5885	0,5439	0,2999	0,3563	0,4714
Jegliche UESI: Gesamtrate	0,9821	0,4838	0,6875	0,1501	0,0882	0,6227	0,4655
Schwere UESI: Gesamtrate	0,9794	0,8471	0,7586	0,1185	0,5667	0,4730	0,7642
Schwerwiegende UESI: Gesamtrate	0,6488	0,9250	0,3142	0,0953	0,2283	0,6652	0,3911
UESI: Systemische Überempfindlichkeitsreaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Anaphylaktische Reaktionen (medizinisch überprüft) – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

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

<b>Endpunkt</b> Studie	<b>Raucherstatus zum Screening</b> (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	<b>Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1</b> ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	<b>Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1</b> ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	<b>Ausgangswert des FeNO</b> ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	<b>Eosinophilenzahl beim Screening</b> ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	<b>BODE Index Score</b> ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	<b>Emphysem</b> (ja vs. nein)
Jegliche UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,6088	0,9734	0,3304	0,0913	0,1471	0,6152	0,5204
Schwere UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,9790	0,9415	k.A.	0,1734	k.A.	0,5713	0,5814
Schwerwiegende UESI: Schwerwiegende Infektionen	0,6088	0,9734	0,3304	0,0913	0,1471	0,6152	0,5204
UESI: Parasitäre Infektionen – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,6691	0,6515	0,8428	0,3733	0,3196	0,7417	0,5786
Schwere UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,9794	0,9995	k.A.	k.A.	k.A.	0,8908	k.A.
Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert	0,7257	0,8388	0,2275	0,1250	0,2564	0,3752	0,7737
Jegliche UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	0,9783	0,9995	k.A.	k.A.	0,9016	0,9736	k.A.
Schwere UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Schwerwiegende UESI: Infektion, die orale antimikrobielle Therapie für länger als 2 Wochen erfordert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Infektion durch opportunistische Erreger – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UESI: Signifikante ALT-Erhöhung – alle Schweregrade	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gesamtrate MACE	0,9786	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,9770	k.A.

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

<b>Endpunkt</b> Studie	<b>Raucherstatus zum Screening</b> (aktiver Raucher vs. ehemaliger Raucher)	<b>Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1</b> ( $\leq 2$ vs. $3$ vs. $\geq 4$ )	<b>Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1</b> ( $0$ vs. $1$ vs. $\geq 2$ )	<b>Ausgangswert des FeNO</b> ( $< 20$ vs. $\geq 20$ ppb)	<b>Eosinophilenzahl beim Screening</b> ( $< 0,5$ vs. $\geq 0,5$ Giga/l)	<b>BODE Index Score</b> ( $\leq 4$ vs. $> 4$ )	<b>Emphysem</b> (ja vs. nein)
<p>k.A.: keine Angabe, d. h. Subgruppenanalyse nicht dargestellt, da mindestens eine Subgruppe <math>&lt; 10</math> Patienten umfasst bzw. in allen Subgruppen <math>&lt; 10</math> Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalative Corticosteroide; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala</p>							

Für folgende Subgruppenmerkmale und Endpunkte zeigt sich ein p-Wert des Interaktionstests von  $< 0,05$ :

### **Geschlecht**

- Gesamtrate UE (NOTUS)

### **Region**

- Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen (Gepoolte Population)
- Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS)
- Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS)
- Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (Gepoolte Population)
- Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS)
- Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS)

### **Abstammung**

- Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen (BOREAS)
- Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS)
- Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS)
- Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS)
- UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Gepoolte Population)

- UE nach SOC und PT: Akute Sinusitis (Gepoolte Population)
- Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert (NOTUS)

### **Ethnische Herkunft**

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um  $\geq 1,85$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS)
- Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 4$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS, Gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS, Gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 12$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS, Gepoolte Population)
- Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (Gepoolte Population)
- Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS, Gepoolte Population)

### **Gewicht zu *Baseline***

- Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS)
- Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS)
- Gesamtrate SUE (BOREAS)
- Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert (Gepoolte Population)

### **BMI zu *Baseline***

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um  $\geq 1,15$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS, Gepoolte Population)

- Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS, Gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (Gepoolte Population)
- Gesamtrate UE (NOTUS, Gepoolte Population)
- Gesamtrate schwere UE (Gepoolte Population)
- Gesamtrate SUE (NOTUS, Gepoolte Population)

### **Hochdosis ICS zu *Baseline***

- Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen (BOREAS)
- Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS)
- Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS)
- Gesamtrate UE (BOREAS, Gepoolte Population)

### **ICS-Dosis zu *Baseline***

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um  $\geq 1,05$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS, Gepoolte Population)
- UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Gepoolte Population)

### **Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1**

- Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS, Gepoolte Population)
- Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (Gepoolte Population)

### **Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1**

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 4$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (Gepoolte Population)

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS, Gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 12$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (Gepoolte Population)
- Gesamtrate UE (BOREAS)

### Ausgangswert des FeNO

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 4$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS, Gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 12$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS)
- Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS, Gepoolte Population)
- Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS, Gepoolte Population)
- Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS, Gepoolte Population)
- Gesamtrate schwere UE (NOTUS, Gepoolte Population)
- Gesamtrate SUE (BOREAS, NOTUS, Gepoolte Population)

### Eosinophilenzahl beim *Screening*

- Veränderung des Prä-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS, Gepoolte Population)
- Veränderung des Post-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS, Gepoolte Population)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 12$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS)



- Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS)
- UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Gepoolte Population)

### Emphysem

- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um  $\geq 3,35$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um  $\geq 1,05$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS)
- Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (BOREAS)
- Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 12$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert (NOTUS)

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

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

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

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

#### 4.3.1.3.2.2 Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem p-Wert des Interaktionstests

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) auf Ebene der IPD-Meta-Analyse zusammenfassend diskutiert und tabellarisch dargestellt.

Zur besseren Einordnung der Ergebnisse werden die Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest in den nachfolgenden Übersichtstabellen unterschieden in:

- Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest und gleichgerichteten Effektschätzern bei gleichem Signifikanztestergebnis (Tabelle 4-86)
- Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest und gleichgerichteten Effektschätzern bei unterschiedlichem Signifikanztestergebnis (Tabelle 4-87)
- Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest mit entgegengerichteten Effektschätzern und ohne signifikanten Behandlungsunterschied (Tabelle 4-88)
- Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest mit entgegengerichteten Effektschätzern (Tabelle 4-89)
- Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest und nicht interpretierbaren oder nicht zusatznutzenrelevanten Effektschätzern (Tabelle 4-90)

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Einzelstudienebene der Studien BOREAS und NOTUS werden dargestellt, wenn für die entsprechende Subgruppe auch für die IPD-Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Interaktionstest vorliegt. Die detaillierten Ergebnisse aller anderen Subgruppenanalysen der Studien BOREAS und NOTUS mit signifikantem Interaktionstest sowie alle Subgruppenanalysen mit einem p-Wert des Interaktionstests von  $\geq 0,05$  werden für die IPD-Meta-Analyse und die Studien BOREAS und NOTUS in Anhang 4-G dargestellt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist das Problem der Multiplizität zu beachten. Das Problem der Multiplizität bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests für zahlreiche Subgruppenanalysen – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

### Subgruppenanalysen mit gleichgerichteten Effektschätzern

Für die in Tabelle 4-86 zusammengefassten Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest weisen die Subgruppen **gleichgerichtete Effektschätzer** auf, die **konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation** sind. Infolgedessen ergibt sich aus den Subgruppen keine von der Gesamtpopulation abweichende Interpretation des Zusatznutzens und somit keine bewertungsrelevante Effektmodifikation. Die Ergebnisse der Einzelstudien werden im Fall einer IPD-Meta-Analyse der Gesamtpopulation mit homogener Datenlage im vorliegenden Dossier nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Ergebnisse der in Tabelle 4-86 genannten Subgruppenanalysen für die Studie NOTUS sind in Anhang 4-G dargestellt, da sich der statistisch signifikante Interaktionstest ausschließlich auf Einzelstudienoberfläche, nicht aber für die IPD-Meta-Analyse zeigt.

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest und gleichgerichteten Effektschätzern bei gleichem Signifikanztestergebnis

Studie	Subgruppe	Endpunkt
NOTUS	Abstammung	Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>
NOTUS	Abstammung	Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>

a: Es liegt ausschließlich auf Einzelstudienoberfläche ein statistisch signifikanter Interaktionstest vor, so dass die Darstellung der Ergebnisse in Anhang 4-G erfolgt.  
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: *Evaluating Respiratory Symptoms in COPD*

### Subgruppenanalysen mit gleichgerichteten Effektschätzern und unterschiedlichem Signifikanztestergebnis

Für die in Tabelle 4-87 dargestellten Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest weisen die Subgruppen im Vergleich zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation **gleichgerichtete Effektschätzer**, aber in mindestens einer Subgruppe ein **abweichendes Signifikanztestergebnis** auf. Die Ergebnisse werden zunächst im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert. Mögliche Effektmodifikationen werden am Ende dieses Abschnitts zusammenfassend diskutiert. Im Fall einer IPD-Meta-Analyse der Gesamtpopulation mit homogener Datenlage werden die Ergebnisse der Einzelstudien im vorliegenden Dossier nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest und gleichgerichteten Effektschätzern bei unterschiedlichem Signifikanztestergebnis

Studie	Subgruppe	Endpunkt
BOREAS	Hochdosis ICS zu <i>Baseline</i>	Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>

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

Studie	Subgruppe	Endpunkt
BOREAS	ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>b</sup>
BOREAS	Ausgangswert des FeNO	Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
BOREAS	Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i>	Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
BOREAS	Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i>	Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
BOREAS	Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i>	Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>
NOTUS	Abstammung	Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>
NOTUS	Ethnische Herkunft	Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
NOTUS	Emphysem	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>
IPD-Meta-Analyse	Ethnische Herkunft	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	Ethnische Herkunft	Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	Ethnische Herkunft	Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	Ausgangswert des FeNO	Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	Ausgangswert des FeNO	Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i>	Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i>	Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i>	UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Studie	Subgruppe	Endpunkt
<p>a: Es liegt ausschließlich auf Einzelstudienoberfläche ein statistisch signifikanter Interaktionstest vor, so dass die Darstellung der Ergebnisse in Anhang 4-G erfolgt.</p> <p>b: Aufgrund der heterogenen Datenlage in der IPD-Meta-Analyse der Gesamtpopulation werden zur Interpretation die Subgruppenanalysen auf Einzelstudienoberfläche betrachtet.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>		

### **IPD-Meta-Analyse**

Für die Subgruppenanalyse der Endpunkte „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 12$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“, „Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ und „Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ nach ethnischer Herkunft zeigt die IPD-Meta-Analyse in der Gruppe hispanisch oder lateinamerikanisch einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab, der konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation ist. In der Gruppe nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch zeigt sich jeweils ein numerischer Vorteil zugunsten von Dupilumab.

Für die Subgruppenanalyse nach Ausgangswert des FeNO zeigt die IPD-Meta-Analyse für die Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert sowie für die Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für Patienten mit einem Ausgangswert von  $\geq 20$  ppb jeweils einen signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab, der konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation ist. Für Patienten mit einem Ausgangswert von  $< 20$  ppb zeigt sich jeweils ein numerischer Vorteil zugunsten von Dupilumab.

Die Subgruppenanalyse der Endpunkte „Veränderung des Prä-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ und „Veränderung des Post-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ nach Eosinophilenzahl beim *Screening* zeigt in der IPD-Meta-Analyse für Patienten mit einer Eosinophilenzahl  $\geq 0,5$  Giga/l einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab, der konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation ist. Für Patienten mit einer Eosinophilenzahl  $< 0,5$  Giga/l ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Dupilumab. Für die Subgruppenanalyse nach Eosinophilenzahl beim *Screening* zeigt die IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dupilumab für Patienten mit einer Eosinophilenzahl  $\geq 0,5$  Giga/l, der konsistent mit der Gesamtpopulation ist. Für Patienten mit einer Eosinophilenzahl  $< 0,5$  Giga/l ergibt sich ein numerischer Unterschied zuungunsten von Dupilumab.

### **Studien BOREAS und NOTUS**

In der Subgruppenanalyse nach ICS-Dosis zu *Baseline* zeigt sich bei der Studie BOREAS für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um  $\geq 1,05$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab für Patienten mit einer ICS-Dosis  $< 500 \mu\text{g}$ . Für Patienten mit einer ICS-Dosis  $\geq 500 \mu\text{g}$  ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Dupilumab, der konsistent mit der Gesamtpopulation ist.

Auf Ebene der Studien BOREAS und NOTUS liegen für einzelne Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest gleichgerichtete Effektschätzer und in jeweils einer der Subgruppen ein von der Gesamtpopulation abweichendes Signifikanztestergebnis vor (BOREAS: Subgruppenanalysen nach Hochdosis ICS zu *Baseline*, Ausgangswert des FeNO und Eosinophilenzahl beim *Screening*; NOTUS: Subgruppenanalysen nach Abstammung, ethnische Herkunft und Emphysem).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind für die IPD-Meta-Analyse in den Abschnitten 4.3.1.3.2.2.1 bis 4.3.1.3.2.2.12 dargestellt und für die Studien BOREAS und NOTUS ebenfalls in den Abschnitten 4.3.1.3.2.2.1 bis 4.3.1.3.2.2.12 bzw. in Anhang 4-G.

### **Subgruppenanalysen mit entgegengerichteten Effektschätzern**

Für die in Tabelle 4-88 zusammengefassten Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest weisen die Subgruppen **entgegengerichtete Effektschätzer** auf, wobei **weder in der Gesamtpopulation noch in den Subgruppen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied** vorliegt. Somit ist auch nicht von einer bewertungsrelevanten Effektmodifikation auszugehen. Die Ergebnisse werden daher nicht näher diskutiert. Im Fall einer IPD-Meta-Analyse der Gesamtpopulation mit homogener Datenlage werden die Ergebnisse der Einzelstudien im vorliegenden Dossier nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind für die IPD-Meta-Analyse in den Abschnitten 4.3.1.3.2.2.1 bis 4.3.1.3.2.2.12 dargestellt und für die Studien BOREAS und NOTUS ebenfalls in den Abschnitten 4.3.1.3.2.2.1 bis 4.3.1.3.2.2.12 bzw. in Anhang 4-G.

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest mit entgegengerichteten Effektschätzern und ohne signifikanten Behandlungsunterschied

Studie	Subgruppe	Endpunkt
BOREAS	Hochdosis ICS zu <i>Baseline</i>	Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>
BOREAS	Ausgangswert des FeNO	Gesamtrate SUE
NOTUS	Geschlecht	Gesamtrate UE <sup>a</sup>

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

Studie	Subgruppe	Endpunkt
NOTUS	Region	Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>
NOTUS	Ethnische Herkunft	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>b</sup>
NOTUS	Ausgangswert des FeNO	Gesamtrate schwere UE
IPD-Meta-Analyse	Gewicht zu <i>Baseline</i>	Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert
IPD-Meta-Analyse	BMI zu <i>Baseline</i>	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	BMI zu <i>Baseline</i>	Gesamtrate schwere UE
<p>a: Es liegt ausschließlich auf Einzelstudienoberfläche ein statistisch signifikanter Interaktionstest vor, so dass die Darstellung der Ergebnisse in Anhang 4-G erfolgt.</p> <p>b: Aufgrund der heterogenen Datenlage in der IPD-Meta-Analyse der Gesamtpopulation werden zur Interpretation die Subgruppenanalysen auf Einzelstudienoberfläche betrachtet.</p> <p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse</p>		

Für die in Tabelle 4-89 dargestellten Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest weisen die Subgruppen **entgegengerichtete Effektschätzer und einen signifikanten Behandlungsunterschied** in der Gesamtpopulation und/oder mindestens einer Subgruppe auf. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert. Im Fall einer IPD-Meta-Analyse der Gesamtpopulation mit homogener Datenlage werden die Ergebnisse der Einzelstudien im vorliegenden Dossier nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest mit entgegengerichteten Effektschätzern

Studie	Subgruppe	Endpunkt
BOREAS	Abstammung	Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen <sup>a</sup>
BOREAS	Gewicht zu <i>Baseline</i>	Gesamtrate SUE <sup>a</sup>
BOREAS	BMI zu <i>Baseline</i>	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert

Studie	Subgruppe	Endpunkt
BOREAS	BMI zu <i>Baseline</i>	Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
BOREAS	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1	Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
BOREAS	Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
BOREAS	Ausgangswert des FeNO	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>b</sup>
BOREAS	Ausgangswert des FeNO	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
BOREAS	Ausgangswert des FeNO	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>
BOREAS	Ausgangswert des FeNO	Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
BOREAS	Ausgangswert des FeNO	Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
BOREAS	Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i>	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>
BOREAS	Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i>	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>
BOREAS	Emphysem	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um $\geq 3,35$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>b</sup>
BOREAS	Emphysem	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>b</sup>
BOREAS	Emphysem	Veränderung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>



Studie	Subgruppe	Endpunkt
NOTUS	Region	Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>
NOTUS	Region	Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>
NOTUS	Region	Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>
NOTUS	Region	Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>
NOTUS	Ethnische Herkunft	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>b</sup>
NOTUS	Ethnische Herkunft	Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>
NOTUS	Ethnische Herkunft	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
NOTUS	Ethnische Herkunft	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
NOTUS	Gewicht zu <i>Baseline</i>	Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>
NOTUS	Gewicht zu <i>Baseline</i>	Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>a</sup>
NOTUS	BMI zu <i>Baseline</i>	Gesamtrate UE
NOTUS	BMI zu <i>Baseline</i>	Gesamtrate SUE
NOTUS	Ausgangswert des FeNO	Gesamtrate SUE
IPD-Meta-Analyse	Region	Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen
IPD-Meta-Analyse	Region	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	Abstammung	UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Studie	Subgruppe	Endpunkt
IPD-Meta-Analyse	Ethnische Herkunft	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	BMI zu <i>Baseline</i>	Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	BMI zu <i>Baseline</i>	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	BMI zu <i>Baseline</i>	Gesamtrate UE
IPD-Meta-Analyse	BMI zu <i>Baseline</i>	Gesamtrate SUE
IPD-Meta-Analyse	ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>	UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
IPD-Meta-Analyse	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1	Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1	Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 12$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	Ausgangswert des FeNO	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 8$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	Ausgangswert des FeNO	Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert
IPD-Meta-Analyse	Ausgangswert des FeNO	Gesamtrate schwere UE
IPD-Meta-Analyse	Ausgangswert des FeNO	Gesamtrate SUE
<p>a: Es liegt ausschließlich auf Einzelstudienoberfläche ein statistisch signifikanter Interaktionstest vor, so dass die Darstellung der Ergebnisse in Anhang 4-G erfolgt.</p> <p>b: Aufgrund der heterogenen Datenlage in der IPD-Meta-Analyse der Gesamtpopulation werden zur Interpretation die Subgruppenanalysen auf Einzelstudienoberfläche betrachtet.</p> <p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>		

### ***IPD-Meta-Analyse***

Für die Subgruppenanalyse nach Region zeigt die IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dupilumab für die Gruppen Asien und Lateinamerika. Die Gruppen Osteuropa und westliche Länder ergeben jeweils numerische Unterschiede zuungunsten von Dupilumab.

Für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ zeigt sich in der IPD-Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse nach Region für die Gruppe Lateinamerika ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab, der konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation ist. Für die Gruppen Asien und westliche Länder ergeben sich jeweils numerische Vorteile zugunsten von Dupilumab. Für die Gruppe Osteuropa zeigt sich ein numerischer Unterschied zuungunsten von Dupilumab.

Für die Subgruppenanalyse nach Abstammung zeigt die IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Dupilumab für weiße Patienten, der konsistent mit der Gesamtpopulation ist. Für nicht-weiße Patienten ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Dupilumab.

Für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ nach ethnischer Herkunft zeigt die IPD-Meta-Analyse in der Gruppe hispanisch oder lateinamerikanisch einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab, der konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation ist. In der Gruppe nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch zeigt sich ein geringfügiger, numerischer Unterschied zuungunsten von Dupilumab.

Die Subgruppenanalyse nach BMI zu *Baseline* zeigt für die IPD-Meta-Analyse des Endpunkts „Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab für Patienten mit einem BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> - < 30 kg/m<sup>2</sup>. Für Patienten mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ergibt sich ein geringfügiger numerischer Unterschied zuungunsten von Dupilumab. Die Gruppe der Patienten mit einem BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten von Dupilumab, der konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation ist. Für die Subgruppenanalyse nach BMI zu *Baseline* zeigt die IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dupilumab für Patienten mit einem BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> - < 30 kg/m<sup>2</sup> und BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Für Patienten mit einem BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> ergibt sich ein numerischer Unterschied zuungunsten von Dupilumab. Für den Endpunkt „Gesamtrate UE“ ergibt die Subgruppenanalyse nach BMI zu *Baseline* für die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab für Patienten mit einem BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>. Für Patienten mit einem BMI

$\geq 25 \text{ kg/m}^2$  -  $< 30 \text{ kg/m}^2$  und  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  ergeben sich numerische Unterschiede zuungunsten von Dupilumab. Für den Endpunkt „Gesamtrate SUE“ ergibt die Subgruppenanalyse nach BMI zu *Baseline* für die IPD-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab für Patienten mit einem  $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ . Für Patienten mit einem  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  -  $< 30 \text{ kg/m}^2$  ergibt sich ein numerischer Unterschied zuungunsten von Dupilumab. Die Gruppe der Patienten mit einem  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  zeigt einen numerischen Vorteil zugunsten von Dupilumab, der konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation ist.

Für die Subgruppenanalyse nach ICS-Dosis zu *Baseline* zeigt die IPD-Meta-Analyse für den Endpunkt „UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab für Patienten mit einer ICS-Dosis  $\geq 500 \mu\text{g}$ , der konsistent mit der Gesamtpopulation ist. Für Patienten mit einer ICS-Dosis  $< 500 \mu\text{g}$  ergibt sich ein numerischer Unterschied zuungunsten von Dupilumab.

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 zeigt die IPD-Meta-Analyse für die Endpunkte „Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ und „Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ für Patienten mit 3 Exazerbationen jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dupilumab, die konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation sind. Für Patienten mit  $\geq 4$  Exazerbationen ergeben sich jeweils numerische Unterschiede zuungunsten von Dupilumab. Die Gruppe der Patienten mit  $\leq 2$  Exazerbationen zeigt jeweils numerische Vorteile zugunsten von Dupilumab.

Für die Endpunkte „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ und „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 12$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ zeigen sich in der IPD-Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse nach Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 für Patienten ohne schwere Exazerbationen jeweils statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Dupilumab, die konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation sind. Für Patienten mit einer schweren Exazerbation ergeben sich jeweils numerische Unterschiede zuungunsten von Dupilumab. Die Gruppe der Patienten mit  $\geq 2$  schweren Exazerbationen zeigt jeweils numerische Vorteile zugunsten von Dupilumab.

Für die Subgruppenanalyse nach Ausgangswert des FeNO zeigt die IPD-Meta-Analyse für die Endpunkte „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ und „Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ für Patienten mit einem Ausgangswert von  $\geq 20 \text{ ppb}$  jeweils einen signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab, der konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation ist. Für Patienten mit einem Ausgangswert von  $< 20 \text{ ppb}$  zeigt sich beim Endpunkt „Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ ein numerischer Unterschied zuungunsten von Dupilumab. Beim Endpunkt „Anteil der Patienten

mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ zeigt sich für Patienten mit einem Ausgangswert von  $< 20$  ppb kein Unterschied zwischen den Studienarmen. Für die Endpunkte „Gesamtrate schwere UE“ und „Gesamtrate SUE“ zeigen sich in der IPD-Meta-Analyse für die Subgruppenanalyse nach Ausgangswert des FeNO für Patienten mit einem Ausgangswert von  $\geq 20$  ppb jeweils numerische Unterschiede zuungunsten von Dupilumab. Für Patienten mit einem Ausgangswert von  $< 20$  ppb ergibt sich jeweils ein signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab.

### **Studien BOREAS und NOTUS**

Beim Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um  $\geq 1,85$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ zeigt sich bei der Studie NOTUS in der Subgruppenanalyse nach ethnischer Herkunft ein statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Dupilumab in der Gruppe hispanisch oder lateinamerikanisch. In der Gruppe nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch zeigt sich ein numerischer Unterschied zuungunsten von Dupilumab.

Bei der Studie BOREAS zeigt sich in der Subgruppenanalyse nach Ausgangswert des FeNO für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 4$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab für Patienten mit einem Ausgangswert von  $\geq 20$  ppb, der konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation ist. Für Patienten mit einem Ausgangswert von  $< 20$  ppb ergibt sich ein geringfügiger, numerischer Unterschied zuungunsten von Dupilumab.

In der Subgruppenanalyse nach Emphysem zeigt sich bei der Studie BOREAS für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um  $\geq 3,35$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab für Patienten ohne Emphysem, der konsistent mit der Gesamtpopulation ist. Für Patienten mit Emphysem ergibt sich ein numerischer Unterschied zuungunsten von Dupilumab. Beim Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um  $\geq 1,05$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert“ zeigt sich bei der Studie BOREAS in der Subgruppenanalyse nach Emphysem ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Dupilumab für Patienten ohne Emphysem. Für Patienten mit Emphysem ergibt sich ein numerischer Unterschied zuungunsten von Dupilumab.

Auf Ebene der Studien BOREAS und NOTUS liegen für einzelne Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest entgegengesetzte Effektschätzer im Vergleich zur Gesamtpopulation vor (BOREAS: Subgruppenanalysen nach Abstammung, Gewicht zu *Baseline*, BMI zu *Baseline*, Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1, Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1, Ausgangswert des FeNO, Eosinophilenzahl beim *Screening* und Emphysem; NOTUS: Subgruppenanalysen nach Region, Ethnische Herkunft, Gewicht zu *Baseline*, BMI zu *Baseline* und Ausgangswert des FeNO).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind für die IPD-Meta-Analyse in den Abschnitten 4.3.1.3.2.2.1 bis 4.3.1.3.2.2.12 dargestellt und für die Studien BOREAS und NOTUS ebenfalls in den Abschnitten 4.3.1.3.2.2.1 bis 4.3.1.3.2.2.12 bzw. in Anhang 4-G.

### Subgruppenanalysen, die nicht sinnvoll interpretierbar sind

In Tabelle 4-90 werden Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest dargestellt, die aufgrund geringer Patienten- bzw. Ereigniszahlen in mindestens einer Subgruppe nicht sinnvoll interpretierbar sind. In diesen Fällen wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen. Die Ergebnisse werden daher nicht näher diskutiert. Des Weiteren werden in Tabelle 4-90 Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest der IPD-Meta-Analyse der Gesamtpopulation mit heterogener Datenlage in der Hauptanalyse ergänzend dargestellt. Diese werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und daher nicht näher beschrieben.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind für die IPD-Meta-Analyse in den Abschnitten 4.3.1.3.2.2.1 bis 4.3.1.3.2.2.12 dargestellt und für die Studien BOREAS und NOTUS ebenfalls in den Abschnitten 4.3.1.3.2.2.1 bis 4.3.1.3.2.2.12 bzw. in Anhang 4-G.

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionstest und nicht interpretierbaren oder nicht zusatznutzenrelevanten Effektschätzern

Studie	Subgruppe	Endpunkt
BOREAS	Hochdosis ICS zu <i>Baseline</i>	Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen <sup>a</sup>
BOREAS	Hochdosis ICS zu <i>Baseline</i>	Gesamtrate UE
BOREAS	Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1	Gesamtrate UE <sup>a</sup>
NOTUS	Abstammung	Schwerwiegende UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert <sup>a</sup>
IPD-Meta-Analyse	Abstammung	UE nach SOC und PT: Akute Sinusitis
IPD-Meta-Analyse	Ethnische Herkunft	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>b</sup>
IPD-Meta-Analyse	Hochdosis ICS zu <i>Baseline</i>	Gesamtrate UE
IPD-Meta-Analyse	ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>b</sup>

Studie	Subgruppe	Endpunkt
IPD-Meta-Analyse	Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um $\geq 4$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert <sup>b</sup>
<p>a: Es liegt ausschließlich auf Einzelstudienebene ein statistisch signifikanter Interaktionstest vor, so dass die Darstellung der Ergebnisse in Anhang 4-G erfolgt.</p> <p>b: Aufgrund der heterogenen Datenlage in der IPD-Meta-Analyse der Gesamtpopulation werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der IPD-Meta-Analyse lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; PT: <i>Preferred Term</i>; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>		

### Fazit zu Subgruppenanalysen

Zusammenfassend ergeben sich bezogen auf die Gesamtzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen auf Ebene der IPD-Meta-Analyse und der Einzelstudien (BOREAS und NOTUS) wenige Interaktionstests mit einem p-Wert  $< 0,05$ . Bei Subgruppenmerkmalen mit signifikanter Interaktion zeigen lediglich einzelne Endpunkte Hinweise für eine mögliche Effektmodifikation. Diese sind jedoch nicht konsistent über alle Auswertungen zu dem jeweiligen Endpunkt zu beobachten. Zudem lassen sich Hinweise auf Effektmodifikationen nicht konsistent in den Studien BOREAS und NOTUS bzw. der IPD-Meta-Analyse beobachten.

Für die weiteren betrachteten Subgruppen liegt keine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für mögliche Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale vor, die durch statistisch signifikante Interaktionstests auffallen. Die statistisch signifikanten Interaktionen treten dabei nicht in allen Endpunkten und allen Auswertungen sowie nicht in allen Studien bzw. der IPD-Meta-Analyse auf, sodass insgesamt bei allen Subgruppen und Endpunkten nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation ausgegangen wird.

In Abschnitt 4.4 wird der Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zVT somit für die gesamte Zielpopulation abgeleitet.

**4.3.1.3.2.2.1 Subgruppe Region**

Tabelle 4-91: Ergebnisse der annualisierten Raten Endpunkte für die Subgruppenanalyse Region

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT			Placebo + med. LZT			Behandlungseffekt  Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert Ratendifferenz [95 %-KI] <sup>b</sup>
	N	n (%)	Jährliche Rate <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	n (%)	Jährliche Rate <sup>a</sup> [95 %-KI]	
<b>Annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen</b>							
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>							
<b>Region: Asien</b>							
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>c</sup>: 0,0487)</b>							
Woche 52	33	4 (12,1)	0,10 [0,03; 0,42]	33	11 (33,3)	0,35 [0,11; 1,16]	0,30 [0,09; 0,94]; 0,0388 -0,25 [-0,60; 0,10]
<b>Region: Lateinamerika</b>							
<b>Gepoolte Population</b>							
Woche 52	128	41 (32,0)	0,85 [0,48; 1,53]	124	56 (45,2)	1,33 [0,74; 2,40]	0,64 [0,42; 0,98]; 0,0410 -0,48 [-1,01; 0,06]
<b>Region: Osteuropa</b>							
<b>Gepoolte Population</b>							
Woche 52	187	67 (35,8)	0,97 [0,63; 1,48]	190	61 (32,1)	0,81 [0,52; 1,25]	1,20 [0,83; 1,73]; 0,3291 0,16 [-0,17; 0,49]
<b>Region: Westliche Länder</b>							
<b>Gepoolte Population</b>							
Woche 52	110	53 (48,2)	1,44 [0,94; 2,20]	120	50 (41,7)	1,26 [0,84; 1,89]	1,14 [0,74; 1,75]; 0,5459 0,18 [-0,41; 0,76]



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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT			Placebo + med. LZT			Behandlungseffekt Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert Ratendifferenz [95 %-KI] <sup>b</sup>
	N	n (%)	Jährliche Rate <sup>a</sup> [95 %-KI]	N	n (%)	Jährliche Rate <sup>a</sup> [95 %-KI]	
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50$ % vom Soll) der ITT-Population.							
a: Abgeleitet aus einem negativen binomialen Regressionsmodell mit der Gesamtzahl der Ereignisse während des geplanten 52-wöchigen Behandlungszeitraums als abhängige Variable und Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> , Raucherstatus zum <i>Screening</i> , Schweregrad der Erkrankung zu <i>Baseline</i> , Anzahl der mittelschweren oder schweren Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Studieneintritt und Studie als Kovariaten. Als <i>Offset</i> -Variable wird die log-transformierte Beobachtungsdauer verwendet.							
b: Ermittelt anhand der Delta-Methode.							
c: Abgeleitet aus dem gleichen negativen binomialen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.							
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i> ; $FEV_1$ : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Post-BD: Nach der Bronchodilatation							

Tabelle 4-92: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Region

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	
<b>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um <math>\geq 8</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll)</b>					
<b>Region: Asien</b>					
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>c</sup>: 0,0202)</b>					
Woche 52	33	14 (42,4) / 0 (0,0)	33	12 (36,4) / 0 (0,0)	1,60 [0,55; 4,63]; 0,3905 1,24 [0,69; 2,24]; 0,4707 11,55 [-12,19; 35,29]; 0,3344
<b>Region: Lateinamerika</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	108	70 (64,8) / 0 (0,0)	106	43 (40,6) / 0 (0,0)	2,69 [1,48; 4,86]; 0,0011 1,51 [1,18; 1,94]; 0,0013 22,03 [9,32; 34,75]; 0,0008

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt  OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	
<b>Region: Osteuropa</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	176	70 (39,8) / 0 (0,0)	175	74 (42,3) / 0 (0,0)	0,76 [0,48; 1,21]; 0,2522 0,89 [0,72; 1,11]; 0,2990 -3,69 [-13,57; 6,18]; 0,4623
<b>Region: Westliche Länder</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	90	32 (35,6) / 0 (0,0)	106	31 (29,2) / 0 (0,0)	1,33 [0,70; 2,52]; 0,3808 1,27 [0,86; 1,87]; 0,2263 4,58 [-8,56; 17,71]; 0,4927
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.</p> <p>a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten.</p> <p>b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, der Raucherstatus zum <i>Screening</i>, die korrespondierenden <i>Baseline</i>-Werte sowie Studie als Kovariaten eingingen.</p> <p>c: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für b verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>FEV<sub>1</sub>: Expiratorische Einsekundenkapazität; ICS: Inhalatives Corticosteroid; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i></p>					

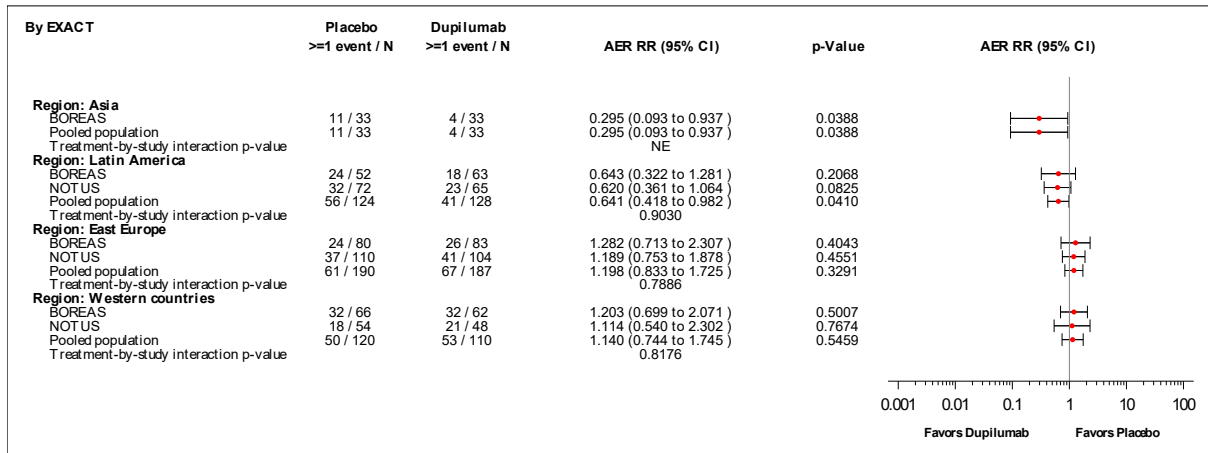


Abbildung 4-135: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für annualisierte Rate der COPD-Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen für die Subgruppe Region (Asien, Lateinamerika, Osteuropa, Westliche Länder) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Ratenverhältnis)

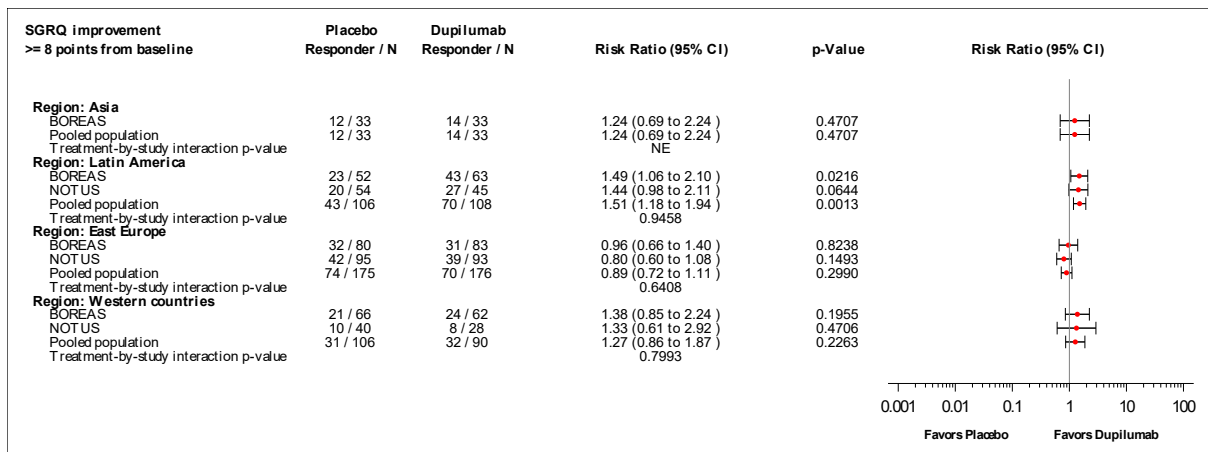


Abbildung 4-136: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 8 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert für die Subgruppe Region (Asien, Lateinamerika, Osteuropa, Westliche Länder) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

## 4.3.1.3.2.2 Subgruppe Abstammung

Tabelle 4-93: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Abstammung

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
<b>Abstammung: weiß</b>					
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0188)</b>					
Woche 52	397	32 (8,1)	411	13 (3,2)	2,65 [1,37; 5,13]; 0,0040 2,51 [1,34; 4,72]; 0,0042 4,65 [1,44; 7,85]; 0,0045
<b>Abstammung: nicht-weiß</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	62	4 (6,5)	54	7 (13,0)	0,47 [0,13; 1,71]; 0,2474 0,51 [0,16; 1,67]; 0,2629 -9,03 [-24,12; 6,07]; 0,2386
<b>UE nach SOC und PT: Akute Sinusitis</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
<b>Abstammung: weiß</b>					
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: &lt; 0,0001)</b>					
Woche 52	397	11 (2,8)	411	2 (0,5)	5,80 [1,27; 26,42]; 0,0231 5,67 [1,26; 25,48]; 0,0238 2,48 [-0,27; 5,22]; 0,0769
<b>Abstammung: nicht-weiß</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	62	0 (0,0)	54	0 (0,0)	NE
Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV <sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation.					
a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe und die Studie als Kovariaten eingingen.					
b: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.					
FEV <sub>1</sub> : Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; OR: <i>Odds Ratio</i> ; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i> ; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se					

## 4.3.1.3.2.2.3 Subgruppe Ethnische Herkunft

Tabelle 4-94: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Ethnische Herkunft

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	
<b>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um <math>\geq 1,85</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
<b>Ethnische Herkunft: hispanisch oder lateinamerikanisch</b>					
<b>NOTUS<sup>c</sup> (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0096)</b>					
Woche 52	48	19 (39,6) / 0 (0,0)	62	11 (17,7) / 0 (0,0)	3,23 [1,26; 8,29]; 0,0145 2,33 [1,14; 4,76]; 0,0208 17,68 [-0,07; 35,43]; 0,0510
<b>Ethnische Herkunft: nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch</b>					
<b>NOTUS</b>					
Woche 52	117	30 (25,6) / 0 (0,0)	126	38 (30,2) / 0 (0,0)	0,79 [0,44; 1,41]; 0,4204 0,90 [0,60; 1,35]; 0,6101 -4,13 [-15,11; 6,84]; 0,4590
<b>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um <math>\geq 4</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
<b>Ethnische Herkunft: hispanisch oder lateinamerikanisch</b>					
<b>NOTUS<sup>c</sup> (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0358)</b>					
Woche 52	48	34 (70,8) / 0 (0,0)	62	33 (53,2) / 0 (0,0)	2,03 [0,88; 4,70]; 0,0982 1,33 [0,98; 1,81]; 0,0667 17,11 [-1,55; 35,77]; 0,0719
<b>Gepoolte Population<sup>e</sup> (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0481)</b>					
Woche 52	121	87 (71,9) / 0 (0,0)	122	66 (54,1) / 0 (0,0)	2,07 [1,18; 3,63]; 0,0116 1,31 [1,08; 1,58]; 0,0053 16,73 [4,84; 28,62]; 0,0060
<b>Ethnische Herkunft: nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch</b>					
<b>NOTUS</b>					
Woche 52	117	53 (45,3) / 0 (0,0)	126	60 (47,6) / 0 (0,0)	0,61 [0,34; 1,09]; 0,0939 0,82 [0,65; 1,03]; 0,0934 -8,08 [-19,50; 3,34]; 0,1648

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	285	136 (47,7) / 0 (0,0)	297	135 (45,5) / 0 (0,0)	1,03 [0,73; 1,47]; 0,8593 1,02 [0,87; 1,19]; 0,8092 0,85 [-6,83; 8,54]; 0,8272
<b>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um <math>\geq 8</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
<b>Ethnische Herkunft: hispanisch oder lateinamerikanisch</b>					
<b>NOTUS (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0100)</b>					
Woche 52	48	30 (62,5) / 0 (0,0)	62	24 (38,7) / 0 (0,0)	2,81 [1,21; 6,52]; 0,0164 1,68 [1,12; 2,52]; 0,0120 25,35 [6,44; 44,27]; 0,0091
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0039)</b>					
Woche 52	121	77 (63,6) / 0 (0,0)	122	50 (41,0) / 0 (0,0)	2,43 [1,39; 4,24]; 0,0018 1,50 [1,18; 1,90]; 0,0009 20,59 [8,44; 32,73]; 0,0010
<b>Ethnische Herkunft: nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch</b>					
<b>NOTUS</b>					
Woche 52	117	43 (36,8) / 0 (0,0)	126	48 (38,1) / 0 (0,0)	0,66 [0,37; 1,18]; 0,1561 0,82 [0,62; 1,09]; 0,1753 -5,94 [-17,21; 5,34]; 0,3008
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	285	108 (37,9) / 0 (0,0)	297	110 (37,0) / 0 (0,0)	0,97 [0,68; 1,40]; 0,8894 0,96 [0,80; 1,16]; 0,6947 0,52 [-7,09; 8,13]; 0,8929
<b>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um <math>\geq 12</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
<b>Ethnische Herkunft: hispanisch oder lateinamerikanisch</b>					
<b>NOTUS (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0325)</b>					
Woche 52	48	27 (56,3) / 0 (0,0)	62	20 (32,3) / 0 (0,0)	2,86 [1,24; 6,62]; 0,0140 1,86 [1,18; 2,94]; 0,0085 23,98 [5,11; 42,85]; 0,0133

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0281)</b>					
Woche 52	121	69 (57,0) / 0 (0,0)	122	43 (35,2) / 0 (0,0)	2,33 [1,33; 4,07]; 0,0030 1,55 [1,18; 2,04]; 0,0018 18,72 [6,56; 30,88]; 0,0027
<b>Ethnische Herkunft: nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch</b>					
<b>NOTUS</b>					
Woche 52	117	35 (29,9) / 0 (0,0)	126	34 (27,0) / 0 (0,0)	0,84 [0,46; 1,55]; 0,5820 0,89 [0,62; 1,29]; 0,5463 1,06 [-10,00; 12,13]; 0,8500
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	285	87 (30,5) / 0 (0,0)	297	81 (27,3) / 0 (0,0)	1,11 [0,75; 1,64]; 0,6038 1,02 [0,81; 1,28]; 0,8949 3,40 [-3,91; 10,71]; 0,3616
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.</p> <p>a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten.</p> <p>b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i>-Werte als Kovariaten eingingen. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>c: Aufgrund der heterogenen Datenlage in der IPD-Meta-Analyse der Gesamtpopulation werden zur Interpretation die Subgruppenanalysen auf Einzelstudienzebene betrachtet. Die Subgruppenanalysen der IPD-Meta-Analyse werden lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>d: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für b verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; FEV<sub>1</sub>: Expiratorische Einsekundenkapazität; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i></p>					

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse Ethnische Herkunft

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
<b>Ethnische Herkunft: hispanisch oder lateinamerikanisch</b>												
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0412)</b>												
Woche 52	118	49,01 (18,46)	109	-19,13 (19,04)	-16,61 (2,04)	118	47,15 (17,39)	105	-10,54 (16,65)	-9,96 (2,03)	-6,65 [-10,76; -2,54] 0,0016	-0,31 [-0,51; -0,12]
<b>Ethnische Herkunft: nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch</b>												
<b>Gepoolte Population</b>												
Woche 52	280	47,32 (16,76)	253	-7,60 (16,35)	-8,12 (1,21)	289	46,23 (16,50)	264	-5,41 (16,01)	-6,24 (1,19)	-1,88 [-4,30; 0,54] 0,1269	-0,10 [-0,22; 0,03]
<b>Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
<b>Ethnische Herkunft: hispanisch oder lateinamerikanisch</b>												
<b>NOTUS (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0109)</b>												
Woche 52	47	61,71 (20,36)	45	-18,68 (25,19)	-17,49 (3,97)	58	65,59 (19,71)	53	-7,64 (17,11)	-6,23 (3,63)	-11,26 [-19,47; -3,04] 0,0077	-0,42 [-0,73; -0,11]



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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0045)</b>												
Woche 52	118	64,60 (21,06)	109	-21,64 (24,97)	-17,65 (2,80)	118	63,61 (19,86)	105	-9,00 (20,24)	-7,11 (2,78)	-10,54 [-16,22; -4,87] 0,0003	-0,36 [-0,56; -0,17]
<b>Ethnische Herkunft: nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch</b>												
<b>NOTUS</b>												
Woche 52	115	65,43 (18,06)	101	-6,67 (18,99)	-6,37 (2,38)	122	64,25 (17,20)	113	-6,18 (19,61)	-6,28 (2,31)	-0,10 [-4,69; 4,50] 0,9668	-0,00 [-0,19; 0,18]
<b>Gepoolte Population</b>												
Woche 52	280	62,50 (18,41)	253	-7,37 (18,91)	-8,23 (1,43)	289	62,21 (19,27)	264	-4,94 (19,17)	-5,93 (1,40)	-2,30 [-5,16; 0,57] 0,1164	-0,10 [-0,23; 0,03]
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender <i>Baseline</i>-Wert und Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Abgeleitet aus dem gleichen MMRM, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i></p>												

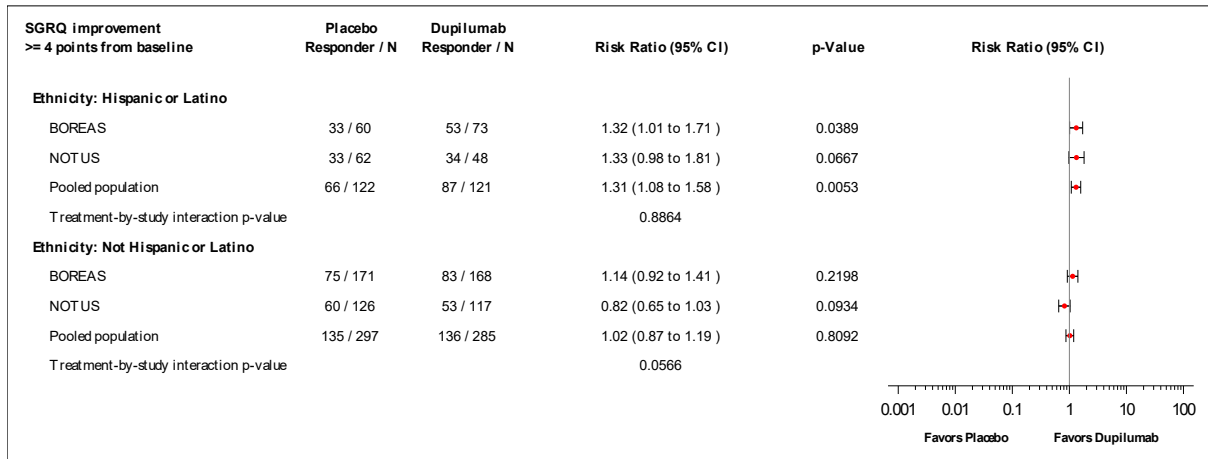


Abbildung 4-137: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 4$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

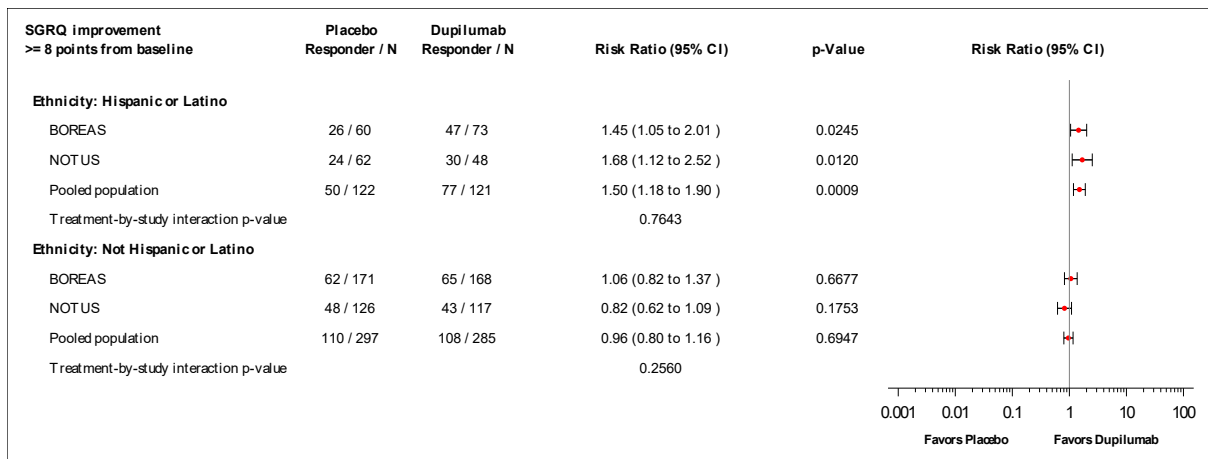


Abbildung 4-138: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

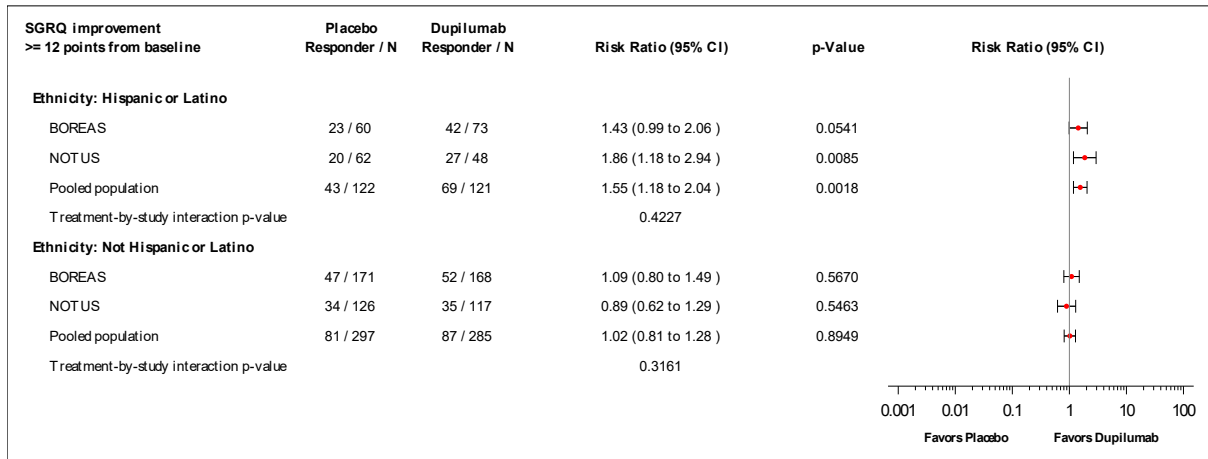


Abbildung 4-139: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 12$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert für die Subgruppe Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

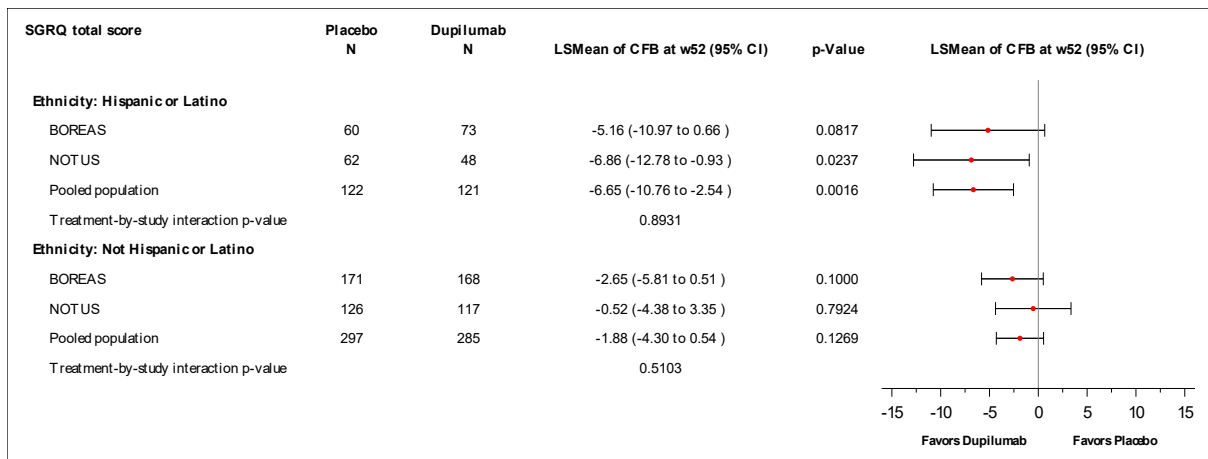


Abbildung 4-140: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert für die Subgruppe Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

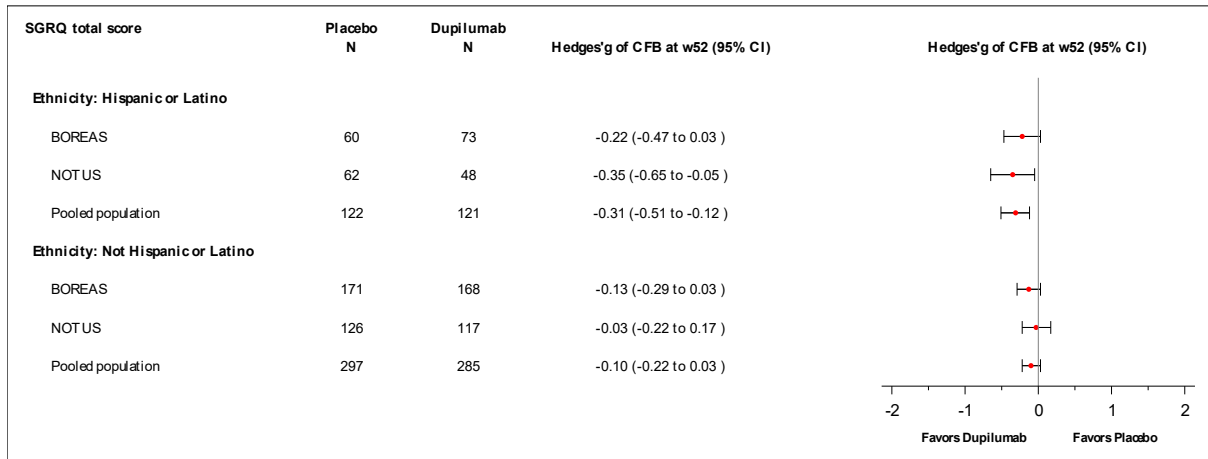


Abbildung 4-141: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

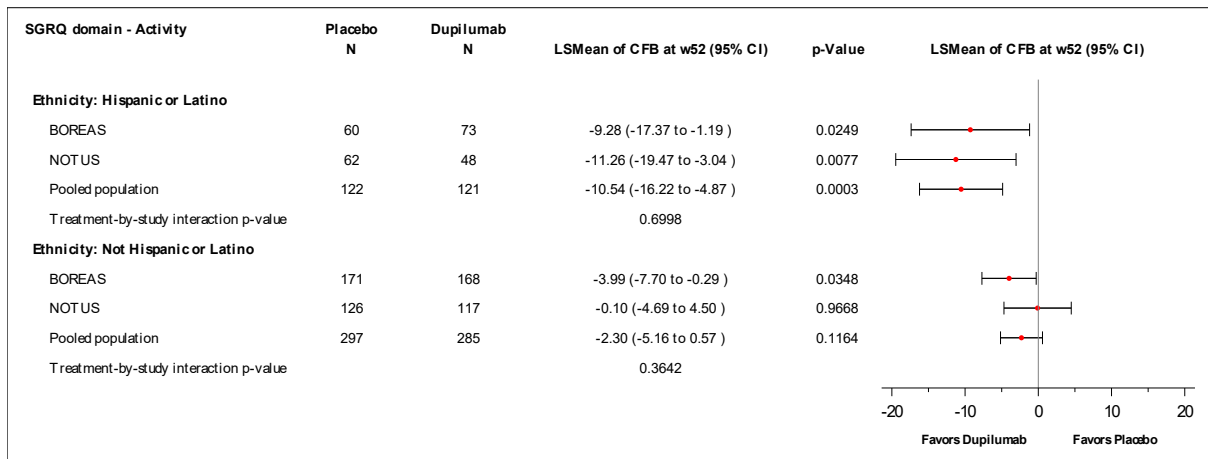


Abbildung 4-142: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

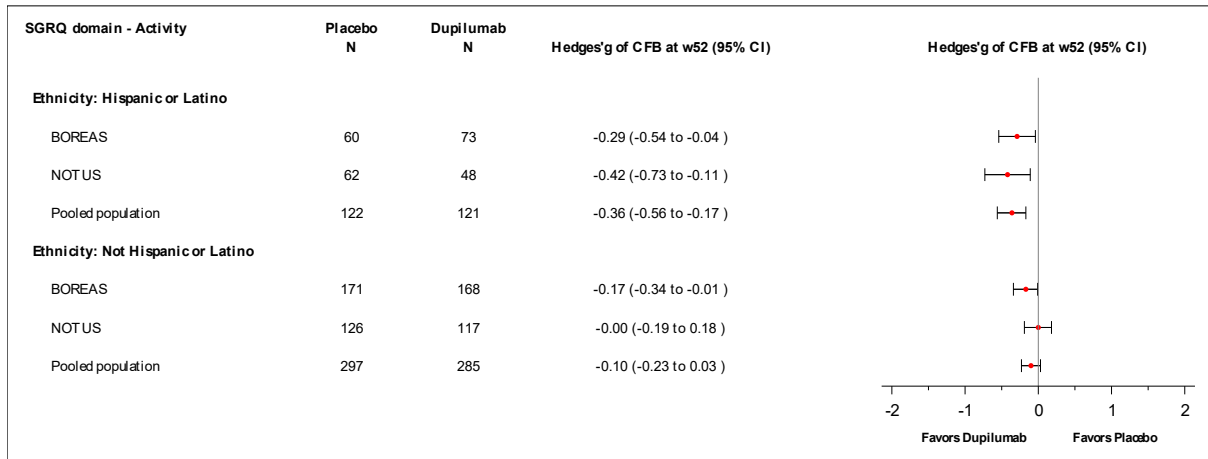


Abbildung 4-143: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

#### 4.3.1.3.2.2.4 Subgruppe Gewicht zu *Baseline*

Tabelle 4-96: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Gewicht zu *Baseline*

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
<b>Gewicht zu <i>Baseline</i>: &lt; 70 kg</b>					
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0367)</b>					
Woche 52	145	4 (2,8)	131	8 (6,1)	0,43 [0,13; 1,48]; 0,1821 0,45 [0,14; 1,47]; 0,1845 -3,60 [-8,46; 1,27]; 0,1466
<b>Gewicht zu <i>Baseline</i>: ≥ 70 kg - &lt; 90 kg</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	205	12 (5,9)	208	6 (2,9)	2,10 [0,77; 5,72]; 0,1483 2,01 [0,77; 5,27]; 0,1533 3,32 [-0,33; 6,98]; 0,0747

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gewicht zu <i>Baseline</i>: ≥ 90 kg</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	109	1 (0,9)	127	7 (5,5)	0,25 [0,06; 1,01]; 0,0523 <sup>c</sup> 0,18 [0,02; 1,42]; 0,1023 -5,28 [-16,48; 5,92]; 0,3536

Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation.

a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe und die Studie als Kovariaten eingingen.

b: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.

c: Waren die Ereignisraten ≤ 1 %, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei der zugehörige p-Wert und die Konfidenzintervalle mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden.

FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: *Odds Ratio*; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse

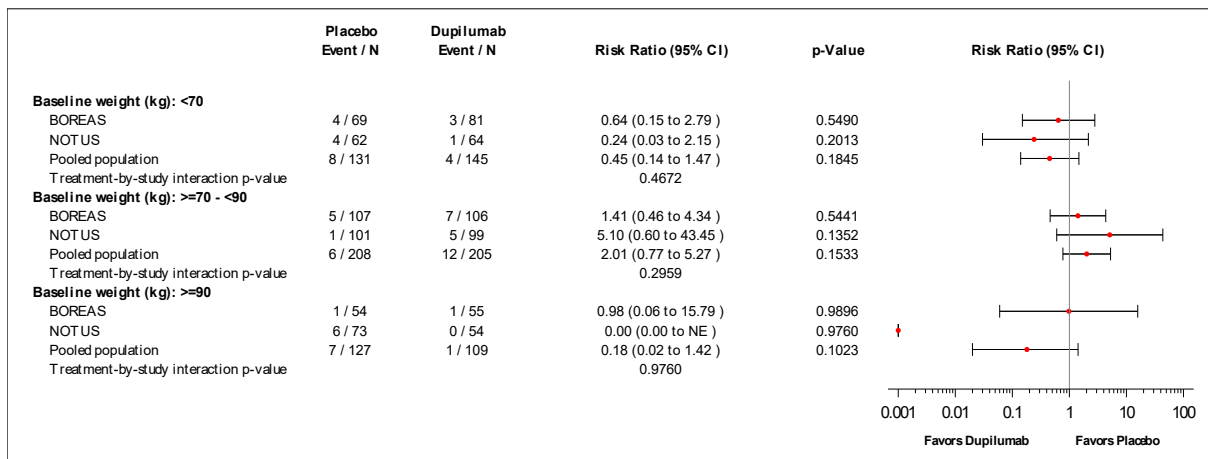


Abbildung 4-144: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für jegliche UESI: Infektion, die parenterale (intravenöse, intramuskuläre, subkutane) antimikrobielle Therapie erfordert zu Woche 52 für die Subgruppe Gewicht zu *Baseline* (< 70 kg, ≥ 70 kg - < 90 kg, ≥ 90 kg) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

**4.3.1.3.2.2.5 Subgruppe BMI zu Baseline**Tabelle 4-97: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse BMI zu *Baseline*

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um <math>\geq 1,15</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert<sup>b</sup></b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
<b>BMI zu <i>Baseline</i>: &lt; 25 kg/m<sup>2</sup></b>					
<b>BOREAS (p-Wert des Interaktionstests<sup>c</sup>: 0,0153)</b>					
Woche 52	70	20 (28,6) / 0 (0,0)	74	17 (23,0) / 0 (0,0)	1,22 [0,55; 2,70]; 0,6182 1,10 [0,64; 1,90]; 0,7260 6,19 [-7,52; 19,89]; 0,3737
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>c</sup>: 0,0384)</b>					
Woche 52	127	30 (23,6) / 0 (0,0)	119	21 (17,6) / 0 (0,0)	1,45 [0,75; 2,83]; 0,2704 1,23 [0,76; 2,00]; 0,4049 8,98 [-2,13; 20,08]; 0,1125
<b>BMI zu <i>Baseline</i>: <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup> - &lt; 30 kg/m<sup>2</sup></b>					
<b>BOREAS</b>					
Woche 52	89	25 (28,1) / 0 (0,0)	87	9 (10,3) / 0 (0,0)	3,46 [1,46; 8,21]; 0,0048 2,63 [1,31; 5,27]; 0,0068 13,99 [1,31; 26,67]; 0,0308
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	147	40 (27,2) / 0 (0,0)	158	26 (16,5) / 0 (0,0)	1,82 [1,02; 3,26]; 0,0440 1,47 [0,95; 2,27]; 0,0851 8,96 [-0,65; 18,57]; 0,0675
<b>BMI zu <i>Baseline</i>: <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup></b>					
<b>BOREAS</b>					
Woche 52	82	14 (17,1) / 0 (0,0)	70	19 (27,1) / 0 (0,0)	0,52 [0,23; 1,20]; 0,1275 0,61 [0,33; 1,12]; 0,1126 -9,47 [-22,41; 3,47]; 0,1501
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	133	26 (19,5) / 0 (0,0)	143	42 (29,4) / 0 (0,0)	0,65 [0,36; 1,17]; 0,1471 0,73 [0,48; 1,12]; 0,1478 -7,17 [-17,21; 2,87]; 0,1611

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um <math>\geq 8</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert<sup>b</sup></b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
<b>BMI zu <i>Baseline</i>: &lt; 25 kg/m<sup>2</sup></b>					
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>c</sup>: 0,0494)</b>					
Woche 52	127	45 (35,4) / 0 (0,0)	119	48 (40,3) / 0 (0,0)	0,80 [0,45; 1,41]; 0,4352 0,87 [0,64; 1,19]; 0,3960 -1,98 [-13,97; 10,00]; 0,7447
<b>BMI zu <i>Baseline</i>: <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup> - &lt; 30 kg/m<sup>2</sup></b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	147	78 (53,1) / 0 (0,0)	158	60 (38,0) / 0 (0,0)	1,98 [1,20; 3,27]; 0,0076 1,41 [1,11; 1,81]; 0,0057 14,81 [3,81; 25,81]; 0,0085
<b>BMI zu <i>Baseline</i>: <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup></b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	133	63 (47,4) / 0 (0,0)	143	52 (36,4) / 0 (0,0)	1,52 [0,90; 2,56]; 0,1164 1,35 [1,04; 1,75]; 0,0240 9,37 [-2,32; 21,05]; 0,1157
<b>Gesamtrate UE<sup>d</sup></b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
<b>BMI zu <i>Baseline</i>: &lt; 25 kg/m<sup>2</sup></b>					
<b>NOTUS (p-Wert des Interaktionstests<sup>c</sup>: 0,0103)</b>					
Woche 52	72	36 (50,0)	63	44 (69,8)	0,43 [0,21; 0,88]; 0,0218 0,72 [0,54; 0,95]; 0,0218 -19,84 [-36,17; -3,51]; 0,0176
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>c</sup>: 0,0030)</b>					
Woche 52	143	84 (58,7)	136	103 (75,7)	0,46 [0,27; 0,78]; 0,0037 0,79 [0,67; 0,94]; 0,0062 -16,06 [-26,81; -5,31]; 0,0036
<b>BMI zu <i>Baseline</i>: <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup> - &lt; 30 kg/m<sup>2</sup></b>					
<b>NOTUS</b>					
Woche 52	74	55 (74,3)	90	54 (60,0)	1,93 [0,98; 3,79]; 0,0565 1,24 [1,00; 1,54]; 0,0531 14,32 [0,02; 28,63]; 0,0496



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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	163	130 (79,8)	177	124 (70,1)	1,63 [0,98; 2,72]; 0,0584 1,10 [0,98; 1,24]; 0,1156 7,83 [-1,16; 16,82]; 0,0875
<b>BMI zu Baseline: <math>\geq 30 \text{ kg/m}^2</math></b>					
<b>NOTUS</b>					
Woche 52	71	54 (76,1)	83	60 (72,3)	1,22 [0,59; 2,53]; 0,5961 1,05 [0,87; 1,27]; 0,5942 3,77 [-10,17; 17,71]; 0,5942
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	153	116 (75,8)	153	110 (71,9)	1,23 [0,73; 2,06]; 0,4315 1,06 [0,92; 1,21]; 0,4318 3,97 [-5,93; 13,87]; 0,4308
<b>Gesamtrate schwere UE<sup>d</sup></b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
<b>BMI zu Baseline: <math>&lt; 25 \text{ kg/m}^2</math></b>					
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>c</sup>: 0,0494)</b>					
Woche 52	143	9 (6,3)	136	15 (11,0)	0,54 [0,22; 1,27]; 0,1572 0,56 [0,25; 1,25]; 0,1584 -4,72 [-11,32; 1,87]; 0,1596
<b>BMI zu Baseline: <math>\geq 25 \text{ kg/m}^2</math> - <math>&lt; 30 \text{ kg/m}^2</math></b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	163	19 (11,7)	177	13 (7,3)	1,65 [0,78; 3,47]; 0,1867 1,57 [0,80; 3,09]; 0,1900 4,41 [-1,83; 10,65]; 0,1650
<b>BMI zu Baseline: <math>\geq 30 \text{ kg/m}^2</math></b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	153	12 (7,8)	153	22 (14,4)	0,52 [0,25; 1,11]; 0,0905 0,56 [0,29; 1,10]; 0,0901 -5,70 [-12,88; 1,47]; 0,1187

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	
<b>Gesamtrate SUE<sup>d</sup></b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
<b>BMI zu Baseline: &lt; 25 kg/m<sup>2</sup></b>					
<b>NOTUS (p-Wert des Interaktionstests<sup>c</sup>: 0,0034)</b>					
Woche 52	72	5 (6,9)	63	13 (20,6)	0,29 [0,10; 0,87]; 0,0271 0,34 [0,13; 0,90]; 0,0302 -13,69 [-25,39; -1,99]; 0,0221
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>c</sup>: 0,0220)</b>					
Woche 52	143	10 (7,0)	136	22 (16,2)	0,38 [0,17; 0,85]; 0,0177 0,42 [0,21; 0,86]; 0,0183 -8,88 [-16,43; -1,33]; 0,0213
<b>BMI zu Baseline: ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> - &lt; 30 kg/m<sup>2</sup></b>					
<b>NOTUS</b>					
Woche 52	74	11 (14,9)	90	5 (5,6)	2,97 [0,97; 9,05]; 0,0556 2,68 [0,97; 7,41]; 0,0583 9,31 [-0,15; 18,77]; 0,0536
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	163	25 (15,3)	177	20 (11,3)	1,38 [0,73; 2,61]; 0,3174 1,30 [0,75; 2,25]; 0,3496 4,93 [-2,07; 11,93]; 0,1670
<b>BMI zu Baseline: ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></b>					
<b>NOTUS</b>					
Woche 52	71	4 (5,6)	83	16 (19,3)	0,25 [0,08; 0,79]; 0,0191 0,29 [0,10; 0,84]; 0,0229 -13,64 [-23,76; -3,52]; 0,0086
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	153	12 (7,8)	153	22 (14,4)	0,52 [0,25; 1,10]; 0,0859 0,55 [0,28; 1,08]; 0,0823 -5,95 [-13,54; 1,63]; 0,1235

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
<p>Die Analysen der Endpunkte zu E-RS: COPD und SGRQ beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.</p> <p>Die Analysen der Sicherheitsendpunkte beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll) der Sicherheitspopulation.</p> <p>a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten bei den Endpunkten zu E-RS: COPD und SGRQ.</p> <p>b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i>-Werte als Kovariaten eingingen. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>c: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>d: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe und die Studie als Kovariaten eingingen.</p> <p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

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

Tabelle 4-98: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse BMI zu *Baseline*

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
<b>BMI zu <i>Baseline</i>: &lt; 25 kg/m<sup>2</sup></b>												
<b>BOREAS (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0404)</b>												
Woche 52	70	3,55 (1,75)	61	-0,81 (1,74)	-0,78 (0,18)	74	3,33 (1,64)	62	-0,63 (1,35)	-0,63 (0,17)	-0,15 [-0,63; 0,33] 0,5431	-0,11 [-0,46; 0,24]
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0234)</b>												
Woche 52	126	3,51 (1,71)	99	-0,70 (1,70)	-0,68 (0,14)	118	3,38 (1,62)	96	-0,46 (1,52)	-0,39 (0,14)	-0,30 [-0,68; 0,09] 0,1306	-0,21 [-0,49; 0,06]
<b>BMI zu <i>Baseline</i>: ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> - &lt; 30 kg/m<sup>2</sup></b>												
<b>BOREAS</b>												
Woche 52	87	3,31 (1,98)	72	-0,76 (1,38)	-0,64 (0,14)	86	3,30 (1,64)	71	-0,30 (1,07)	-0,15 (0,14)	-0,49 [-0,87; -0,11] 0,0120	-0,40 [-0,71; -0,09]
<b>Gepoolte Population</b>												
Woche 52	145	3,34 (1,89)	119	-0,86 (1,55)	-0,75 (0,12)	156	3,11 (1,72)	129	-0,45 (1,27)	-0,36 (0,12)	-0,39 [-0,69; -0,08] 0,0131	-0,29 [-0,52; -0,06]

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>BMI zu Baseline: ≥ 30 kg/m<sup>2</sup></b>												
<b>BOREAS</b>												
Woche 52	81	2,83 (2,01)	68	-0,54 (1,47)	-0,48 (0,20)	70	3,32 (1,83)	59	-0,65 (1,47)	-0,56 (0,21)	0,08 [-0,39; 0,54] 0,7459	0,05 [-0,23; 0,32]
<b>Gepoolte Population</b>												
Woche 52	132	3,02 (1,90)	110	-0,57 (1,44)	-0,54 (0,18)	143	3,33 (1,66)	118	-0,72 (1,56)	-0,65 (0,18)	0,11 [-0,24; 0,46] 0,5448	0,06 [-0,13; 0,24]
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender <i>Baseline</i>-Wert und Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Abgeleitet aus dem gleichen MMRM, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>BMI: <i>Body Mass Index</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EOT: <i>End of Treatment</i>; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

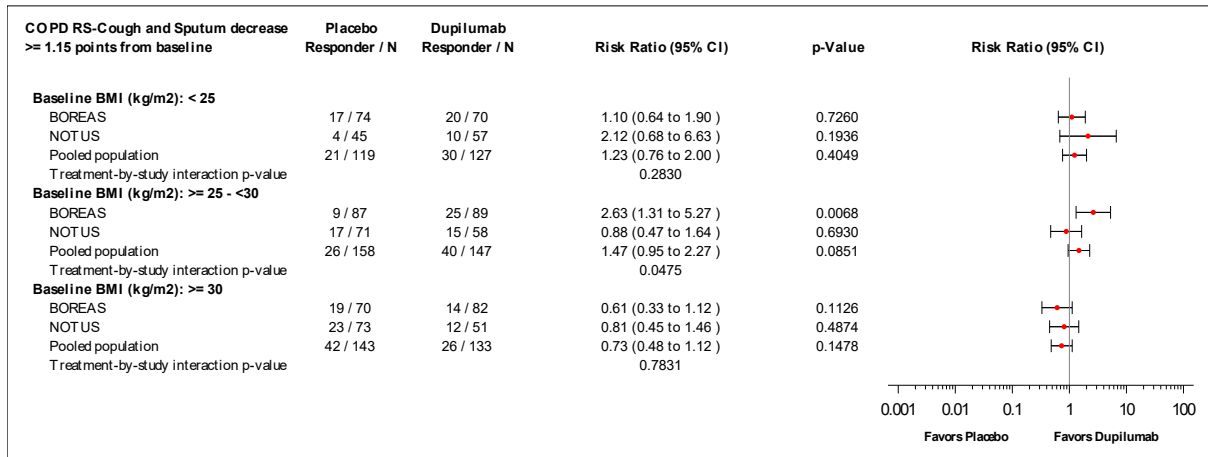


Abbildung 4-145: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf um  $\geq 1,15$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe BMI zu *Baseline* ( $< 25$  kg/m<sup>2</sup>,  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> -  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

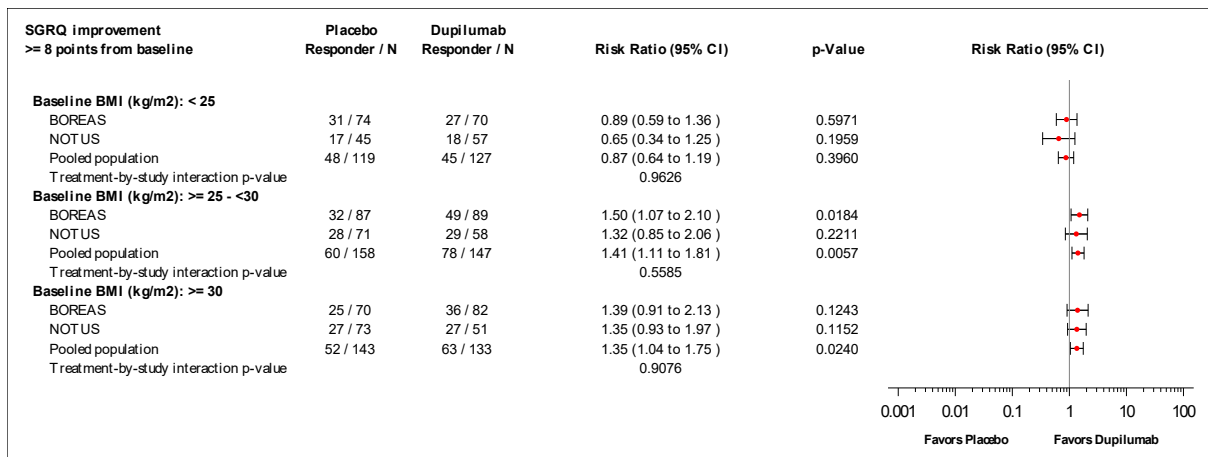


Abbildung 4-146: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe BMI zu *Baseline* ( $< 25$  kg/m<sup>2</sup>,  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> -  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

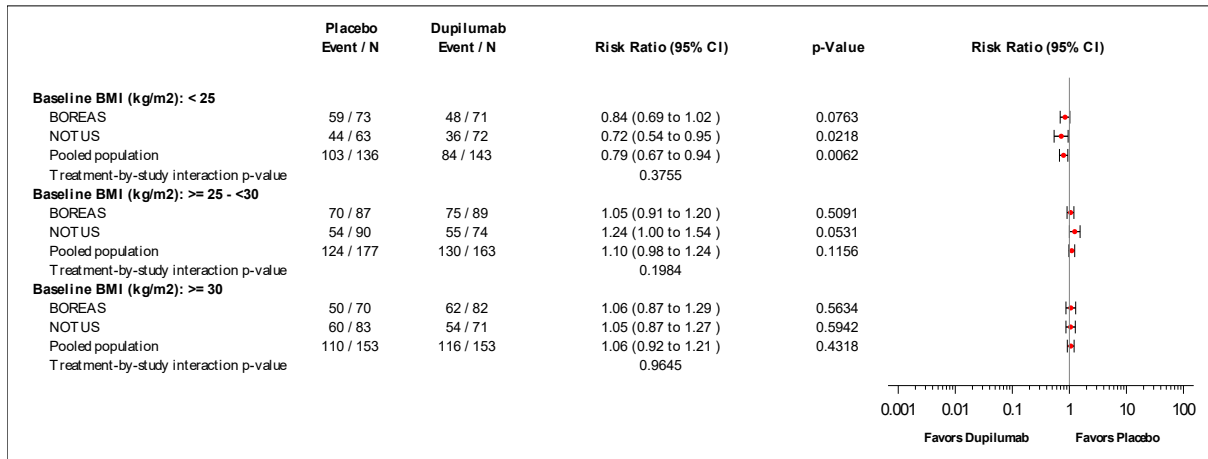


Abbildung 4-147: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate UE zu Woche 52 für die Subgruppe BMI zu Baseline (< 25 kg/m<sup>2</sup>, ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> - < 30 kg/m<sup>2</sup>, ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

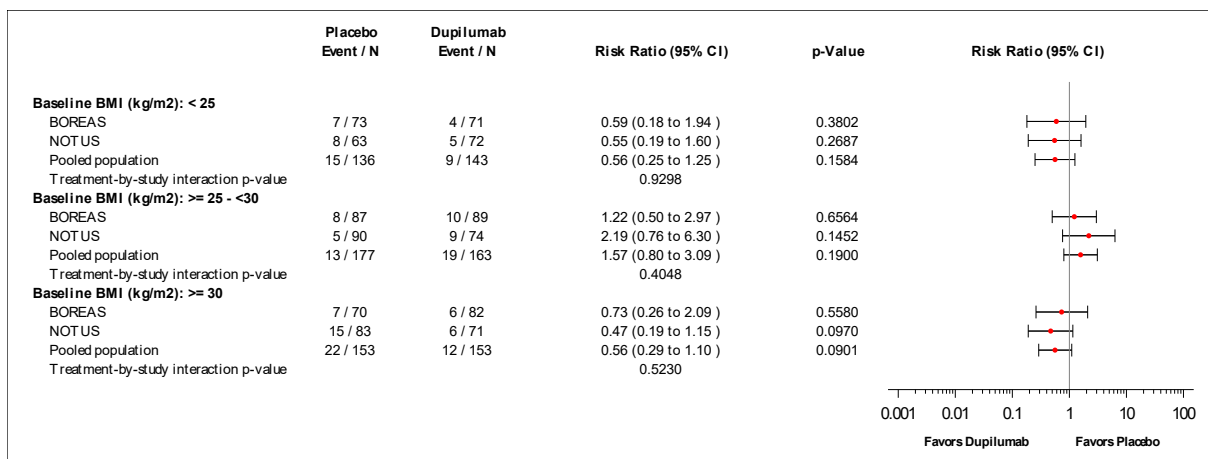


Abbildung 4-148: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate schwere UE zu Woche 52 für die Subgruppe BMI zu Baseline (< 25 kg/m<sup>2</sup>, ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> - < 30 kg/m<sup>2</sup>, ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

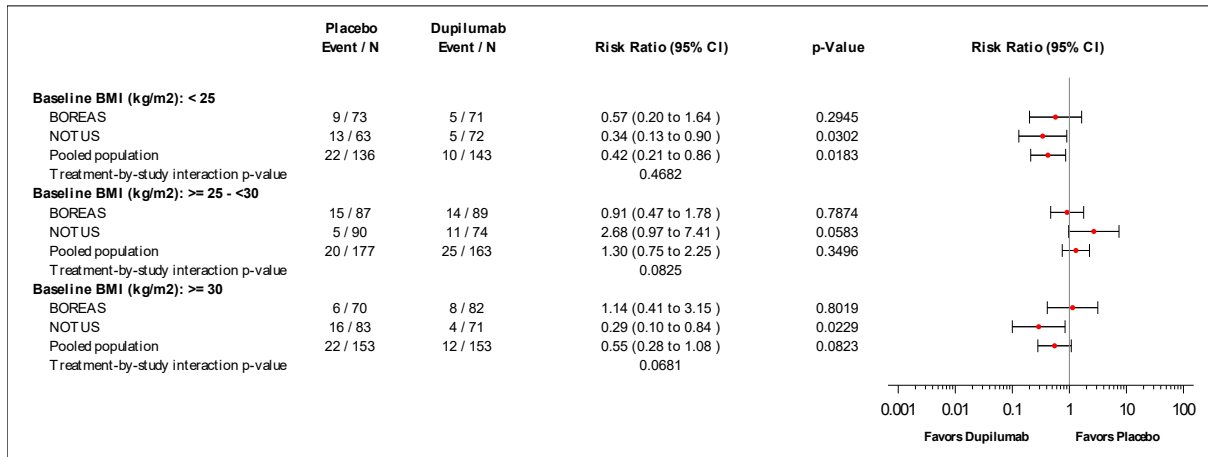


Abbildung 4-149: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate SUE zu Woche 52 für die Subgruppe BMI zu *Baseline* (< 25 kg/m<sup>2</sup>, ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> - < 30 kg/m<sup>2</sup>, ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

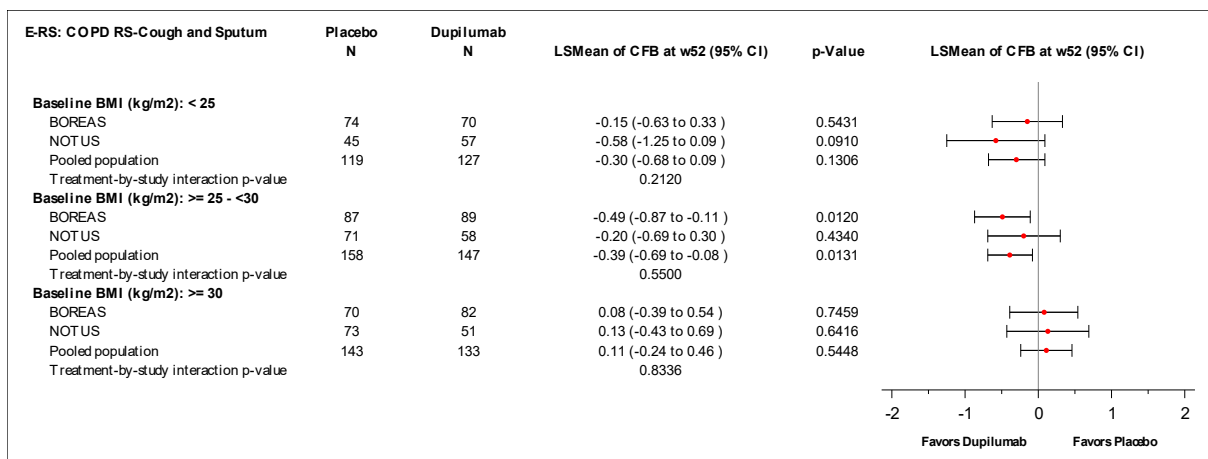


Abbildung 4-150: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe BMI zu *Baseline* (< 25 kg/m<sup>2</sup>, ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> - < 30 kg/m<sup>2</sup>, ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)



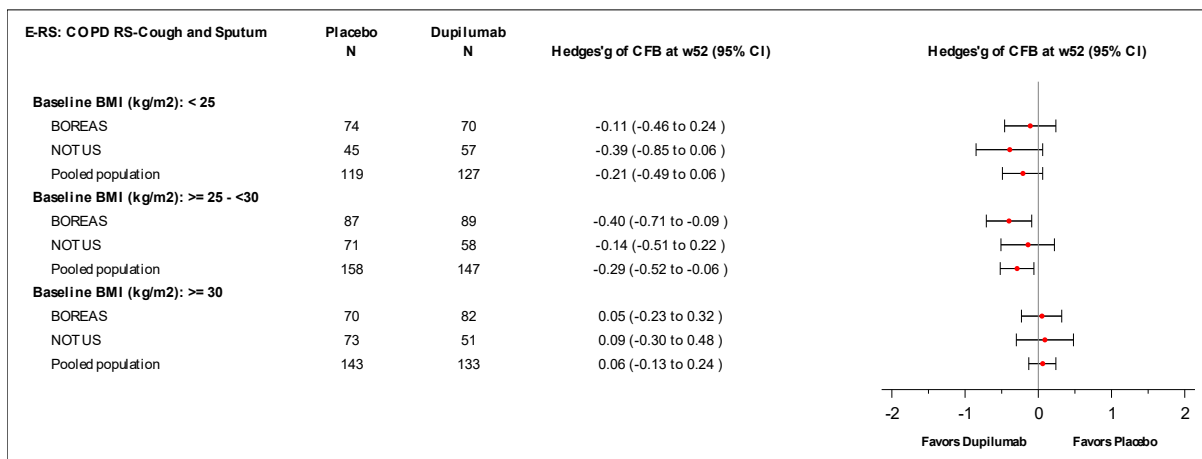


Abbildung 4-151: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe BMI zu *Baseline* (< 25 kg/m<sup>2</sup>, ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> - < 30 kg/m<sup>2</sup>, ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

#### 4.3.1.3.2.2.6 Subgruppe Hochdosis ICS zu *Baseline*

Tabelle 4-99: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Hochdosis ICS zu *Baseline*

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Gesamtrate UE</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
<b>Hochdosis ICS zu <i>Baseline</i>: Hochdosis ICS</b>					
<b>BOREAS (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0035)</b>					
Woche 52	67	48 (71,6)	52	43 (82,7)	0,53 [0,21; 1,30]; 0,1648 0,87 [0,71; 1,06]; 0,1527 -11,05 [-26,11; 4,01]; 0,1489
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: &lt; 0,0001)</b>					
Woche 52	127	89 (70,1)	119	95 (79,8)	0,58 [0,32; 1,05]; 0,0712 0,87 [0,75; 1,01]; 0,0666 -10,19 [-20,99; 0,60]; 0,0642

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Hochdosis ICS zu Baseline: Nicht-Hochdosis ICS</b>					
<b>BOREAS</b>					
Woche 52	170	132 (77,6)	173	132 (76,3)	1,08 [0,65; 1,79]; 0,7673 1,02 [0,91; 1,14]; 0,7673 1,35 [-7,59; 10,29]; 0,7672
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	325	234 (72,0)	338	236 (69,8)	1,11 [0,79; 1,55]; 0,5605 1,03 [0,93; 1,13]; 0,5883 1,95 [-4,86; 8,75]; 0,5747
<b>Hochdosis ICS zu Baseline: keine ICS</b>					
<b>BOREAS</b>					
Woche 52	5	5 (100,0)	5	4 (80,0)	194.808,50 [0,00; NE]; 0,9761 1,18 [NE; NE]; < 0,0001 20,00 [NE; NE]; < 0,0001
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	7	7 (100,0)	9	6 (66,7)	335.800,1 [0,00; 1,3E307]; 0,9690 1,55 [NE; NE]; < 0,0001 43,03 [NE; NE]; < 0,0001
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll) der Sicherheitspopulation.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

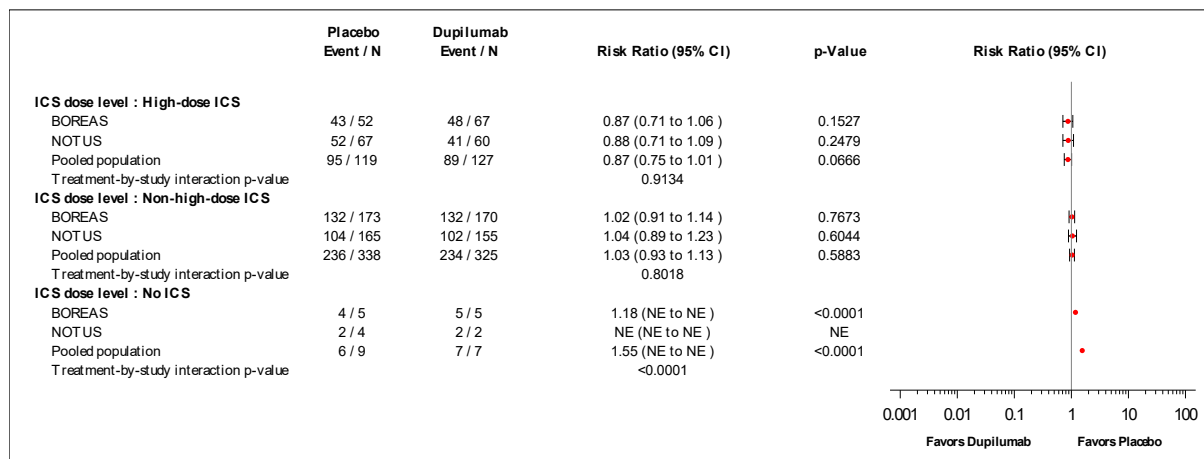


Abbildung 4-152: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate UE zu Woche 52 für die Subgruppe Hochdosis ICS zu *Baseline* (Hochdosis ICS, Nicht-Hochdosis ICS, kein ICS) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

#### 4.3.1.3.2.2.7 Subgruppe ICS-Dosis zu *Baseline*

Tabelle 4-100: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse ICS-Dosis zu *Baseline*

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	
<b>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um ≥ 1,05 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert<sup>b</sup></b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
<b>ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>: &lt; 500 µg (Median)</b>					
<b>BOREAS<sup>c</sup> (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0403)</b>					
Woche 52	76	21 (27,6) / 0 (0,0)	69	8 (11,6) / 0 (0,0)	4,03 [1,42; 11,44]; 0,0089 2,24 [1,08; 4,66]; 0,0306 18,43 [-2,54; 39,40]; 0,0845
<b>Gepoolte Population<sup>c</sup> (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0213)</b>					
Woche 52	123	34 (27,6) / 0 (0,0)	122	19 (15,6) / 0 (0,0)	2,43 [1,17; 5,02]; 0,0170 1,50 [0,94; 2,39]; 0,0859 13,65 [-1,32; 28,62]; 0,0738
<b>ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>: ≥ 500 µg (Median)</b>					
<b>BOREAS</b>					
Woche 52	160	45 (28,1) / 0 (0,0)	157	39 (24,8) / 0 (0,0)	1,14 [0,67; 1,92]; 0,6330 1,09 [0,77; 1,55]; 0,6344 1,94 [-7,71; 11,58]; 0,6932

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	277	72 (26,0) / 0 (0,0)	290	79 (27,2) / 0 (0,0)	0,89 [0,60; 1,31]; 0,5434 0,91 [0,70; 1,18]; 0,4801 -1,79 [-8,90; 5,32]; 0,6212
<b>UE nach SOC und PT: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes<sup>e</sup></b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
<b>ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>: &lt; 500 µg (Median)</b>					
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0193)</b>					
Woche 52	148	6 (4,1)	140	3 (2,1)	1,92 [0,47; 7,87]; 0,3653 1,89 [0,48; 7,44]; 0,3630 3,78 [-6,86; 14,41]; 0,4852
<b>ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>: ≥ 500 µg (Median)</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	304	5 (1,6)	317	20 (6,3)	0,24 [0,09; 0,65]; 0,0050 0,25 [0,10; 0,66]; 0,0054 -3,98 [-7,21; -0,74]; 0,0161
<p>Die Analysen der Endpunkte zu E-RS: COPD beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.</p> <p>Die Analysen der Sicherheitsendpunkte beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation.</p> <p>a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten bei den Endpunkten zu E-RS: COPD.</p> <p>b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i>-Werte als Kovariaten eingingen. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>c: Aufgrund der heterogenen Datenlage in der IPD-Meta-Analyse der Gesamtpopulation werden zur Interpretation die Subgruppenanalysen auf Einzelstudienzebene betrachtet. Die Subgruppenanalysen der IPD-Meta-Analyse werden lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>d: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>e: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe und die Studie als Kovariaten eingingen.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

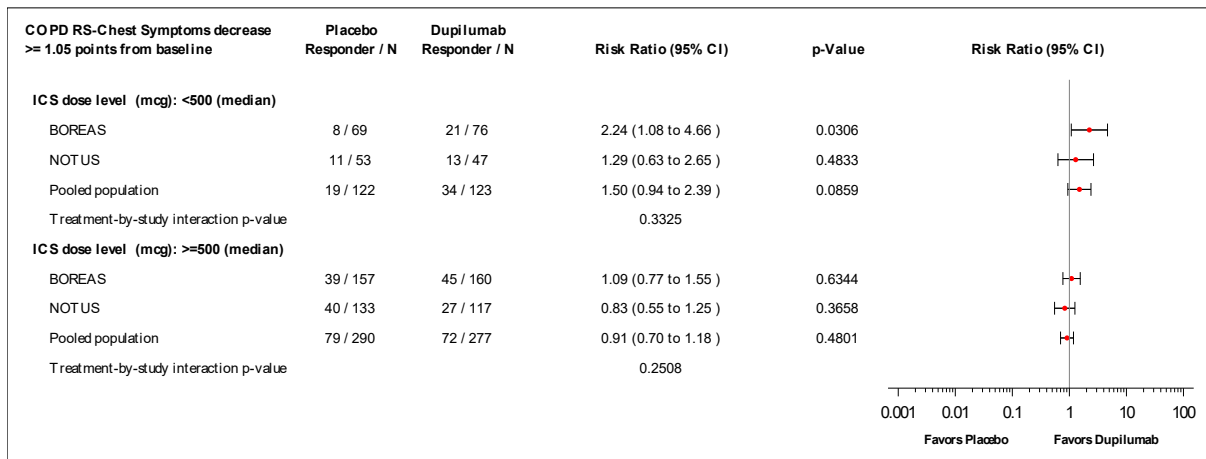


Abbildung 4-153: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um  $\geq 1,05$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe ICS-Dosis zu *Baseline* ( $< 500 \mu\text{g}$  [Median],  $\geq 500 \mu\text{g}$  [Median]) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $\text{FEV}_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

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

**4.3.1.3.2.2.8 Subgruppe Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1**

Tabelle 4-101: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
<b>Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: ≤ 2</b>												
<b>BOREAS (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0463)</b>												
Woche 52	203	12,19 (7,69)	172	-2,79 (5,48)	-2,52 (0,35)	174	11,98 (6,78)	148	-1,21 (4,30)	-1,17 (0,38)	-1,35 [-2,34; -0,36] 0,0075	-0,29 [-0,50; -0,08]
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0101)</b>												
Woche 52	347	12,22 (7,08)	282	-2,58 (5,33)	-2,43 (0,28)	342	12,19 (6,75)	282	-1,85 (4,52)	-1,77 (0,28)	-0,66 [-1,39; 0,07] 0,0782	-0,14 [-0,30; 0,02]
<b>Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: 3</b>												
<b>BOREAS</b>												
Woche 52	18	12,05 (8,34)	15	-5,63 (7,32)	-3,72 (1,21)	42	10,12 (5,95)	35	-1,55 (4,51)	-1,52 (0,83)	-2,20 [-5,09; 0,69] 0,1320	-0,45 [-1,04; 0,14]
<b>Gepoolte Population</b>												
Woche 52	35	14,12 (8,15)	28	-6,75 (7,31)	-4,92 (0,97)	60	10,62 (6,52)	51	-1,36 (5,33)	-1,71 (0,78)	-3,21 [-5,59; -0,83] 0,0087	-0,59 [-1,02; -0,15]

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: ≥ 4</b>												
<b>BOREAS</b>												
Woche 52	17	9,09 (5,34)	14	-0,19 (5,99)	0,20 (1,82)	14	14,96 (6,54)	9	-4,97 (6,04)	-4,44 (1,93)	4,63 [-0,70; 9,97] 0,0856	0,70 [-0,11; 1,50]
<b>Gepoolte Population</b>												
Woche 52	21	10,45 (6,25)	18	-0,04 (5,58)	-0,27 (1,65)	15	14,55 (6,50)	10	-3,23 (7,92)	-2,00 (2,06)	1,73 [-3,46; 6,92] 0,4991	0,25 [-0,49; 0,99]
<b>Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
<b>Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: ≤ 2</b>												
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0082)</b>												
Woche 52	347	5,88 (3,64)	282	-1,20 (2,78)	-1,10 (0,15)	342	5,90 (3,57)	282	-0,73 (2,39)	-0,73 (0,15)	-0,37 [-0,76; 0,02] 0,0619	-0,15 [-0,31; 0,01]
<b>Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: 3</b>												
<b>Gepoolte Population</b>												
Woche 52	35	6,85 (3,75)	28	-3,45 (3,57)	-2,53 (0,52)	60	5,14 (3,43)	51	-0,41 (2,92)	-0,56 (0,42)	-1,97 [-3,25; -0,69] 0,0029	-0,67 [-1,11; -0,24]

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: ≥ 4</b>												
<b>Gepoolte Population</b>												
Woche 52	21	5,18 (3,62)	18	-0,22 (3,36)	-0,50 (0,81)	15	6,89 (2,90)	10	-1,57 (3,56)	-0,98 (1,01)	0,48 [-2,01; 2,97] 0,6960	0,14 [-0,59; 0,87]
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender <i>Baseline</i>-Wert und Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Abgeleitet aus dem gleichen MMRM, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EOT: <i>End of Treatment</i>; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												



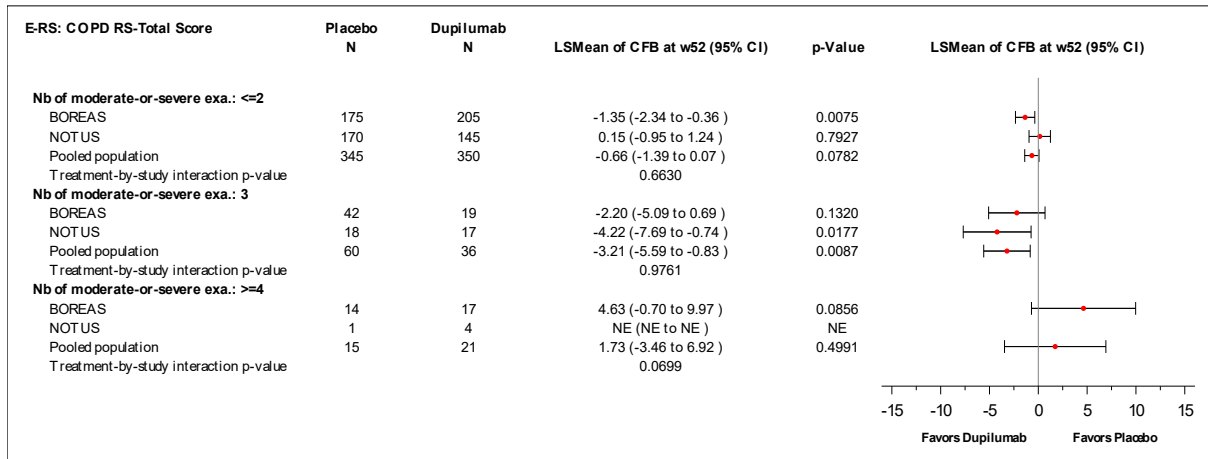


Abbildung 4-154: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ , 3,  $\geq 4$ ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

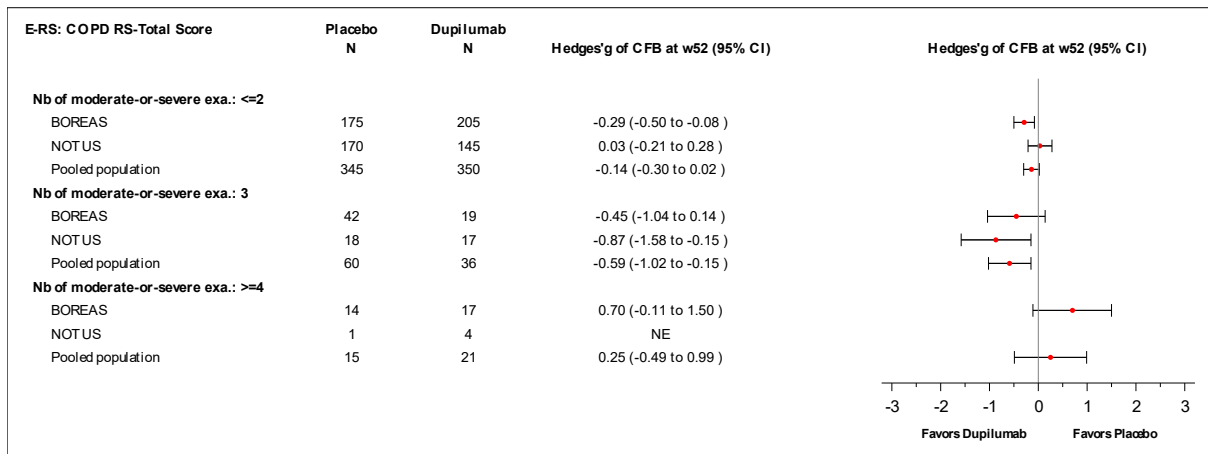


Abbildung 4-155: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2$ , 3,  $\geq 4$ ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub>  $\geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

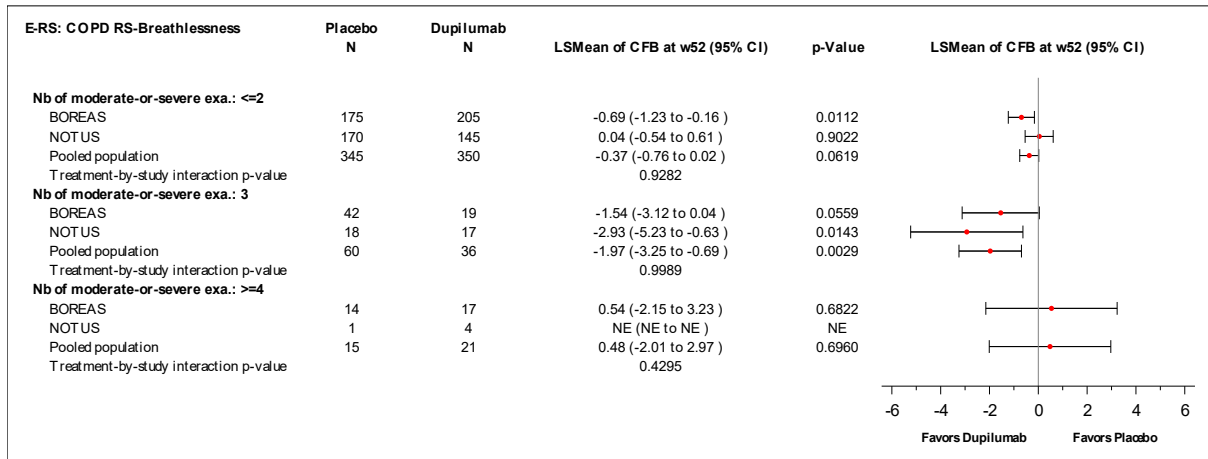


Abbildung 4-156: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2, 3, \geq 4$ ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS *Mean Difference*)

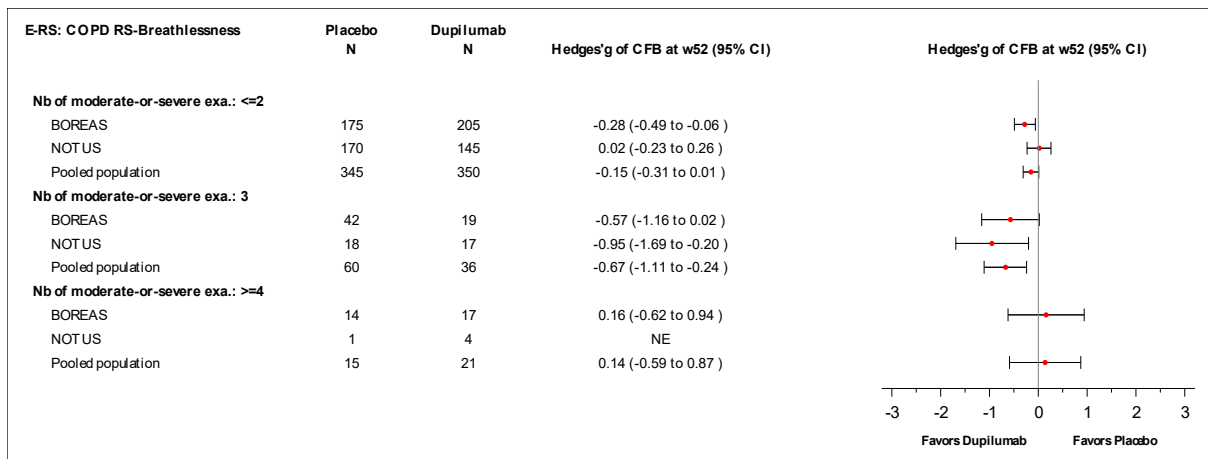


Abbildung 4-157: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 ( $\leq 2, 3, \geq 4$ ) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

#### 4.3.1.3.2.2.9 Subgruppe Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1

Tabelle 4-102: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	
<b>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um <math>\geq 4</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
<b>Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: 0</b>					
<b>Gepoolte Population<sup>c</sup> (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0395)</b>					
Woche 52	308	169 (54,9) / 0 (0,0)	342	156 (45,6) / 0 (0,0)	1,34 [0,96; 1,87]; 0,0831 1,20 [1,04; 1,38]; 0,0105 7,56 [0,25; 14,87]; 0,0427
<b>Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: 1</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	83	45 (54,2) / 0 (0,0)	69	42 (60,9) / 0 (0,0)	0,82 [0,40; 1,66]; 0,5793 0,84 [0,64; 1,09]; 0,1853 -7,15 [-22,90; 8,60]; 0,3710
<b>Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: <math>\geq 2</math></b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	16	10 (62,5) / 0 (0,0)	9	3 (33,3) / 0 (0,0)	11,75 [0,43; 321,23]; 0,1443 2,17 [0,15; 30,64]; 0,5453 40,97 [-18,60; 100,53]; 0,1642
<b>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um <math>\geq 8</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
<b>Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: 0</b>					
<b>BOREAS (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0477)</b>					
Woche 52	181	83 (45,9) / 0 (0,0)	187	65 (34,8) / 0 (0,0)	1,60 [1,01; 2,53]; 0,0476 1,32 [1,05; 1,67]; 0,0171 9,69 [0,25; 19,12]; 0,0442
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0136)</b>					
Woche 52	308	139 (45,1) / 0 (0,0)	342	120 (35,1) / 0 (0,0)	1,42 [1,01; 1,99]; 0,0442 1,29 [1,09; 1,53]; 0,0035 7,02 [-0,23; 14,27]; 0,0577

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: 1</b>					
<b>BOREAS</b>					
Woche 52	52	24 (46,2) / 0 (0,0)	37	21 (56,8) / 0 (0,0)	0,79 [0,31; 2,00]; 0,6174 0,83 [0,53; 1,29]; 0,3973 -5,15 [-27,50; 17,19]; 0,6475
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	83	37 (44,6) / 0 (0,0)	69	37 (53,6) / 0 (0,0)	0,73 [0,36; 1,46]; 0,3693 0,78 [0,56; 1,08]; 0,1323 -7,81 [-24,00; 8,39]; 0,3423
<b>Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: ≥ 2</b>					
<b>BOREAS</b>					
Woche 52	8	5 (62,5) / 0 (0,0)	7	2 (28,6) / 0 (0,0)	2,64 [0,11; 61,85]; 0,5463 1,68 [0,16; 17,59]; 0,6243 16,78 [-72,39; 105,96]; 0,6757
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	16	10 (62,5) / 0 (0,0)	9	3 (33,3) / 0 (0,0)	11,75 [0,43; 321,23]; 0,1443 2,17 [0,15; 30,64]; 0,5453 40,97 [-18,60; 100,53]; 0,1642
<b>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 12 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
<b>Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: 0</b>					
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0104)</b>					
Woche 52	308	116 (37,7) / 0 (0,0)	342	90 (26,3) / 0 (0,0)	1,59 [1,11; 2,29]; 0,0124 1,37 [1,12; 1,67]; 0,0026 7,48 [0,51; 14,46]; 0,0356
<b>Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: 1</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	83	32 (38,6) / 0 (0,0)	69	32 (46,4) / 0 (0,0)	0,77 [0,38; 1,57]; 0,4721 0,77 [0,53; 1,10]; 0,1523 -5,24 [-21,44; 10,96]; 0,5236
<b>Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1: ≥ 2</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	16	9 (56,3) / 0 (0,0)	9	2 (22,2) / 0 (0,0)	7,32 [0,17; 306,97]; 0,2963 2,15 [0,05; 85,99]; 0,6658 22,66 [-42,29; 87,61]; 0,4702

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt  OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.</p> <p>a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten.                      b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i>-Werte als Kovariaten eingingen. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.                      c: Aufgrund der heterogenen Datenlage in der IPD-Meta-Analyse der Gesamtpopulation werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der IPD-Meta-Analyse lediglich ergänzend dargestellt.                      d: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für b verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>FEV<sub>1</sub>: Expiratorische Einsekundenkapazität; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i></p>					

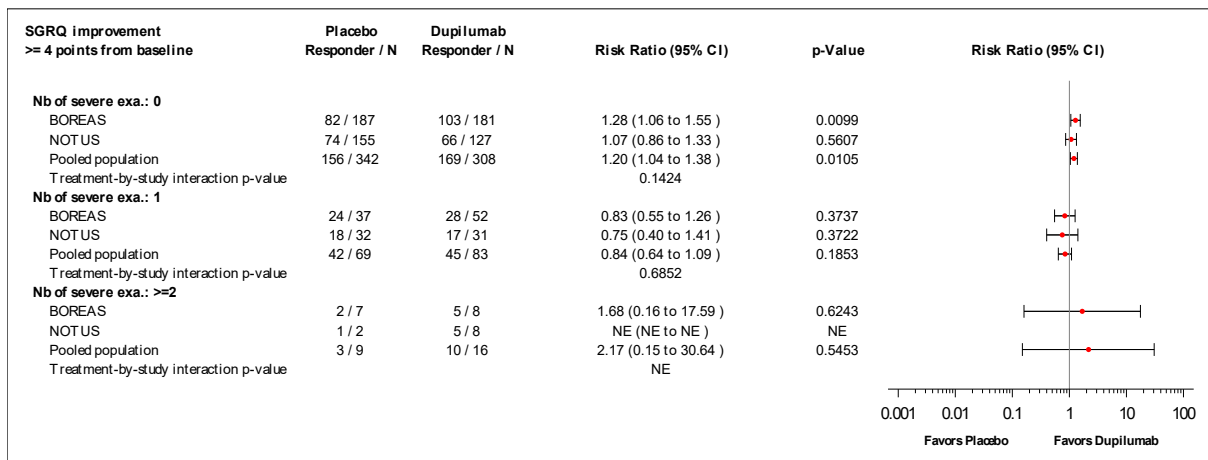


Abbildung 4-158: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0, 1, ≥ 2) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

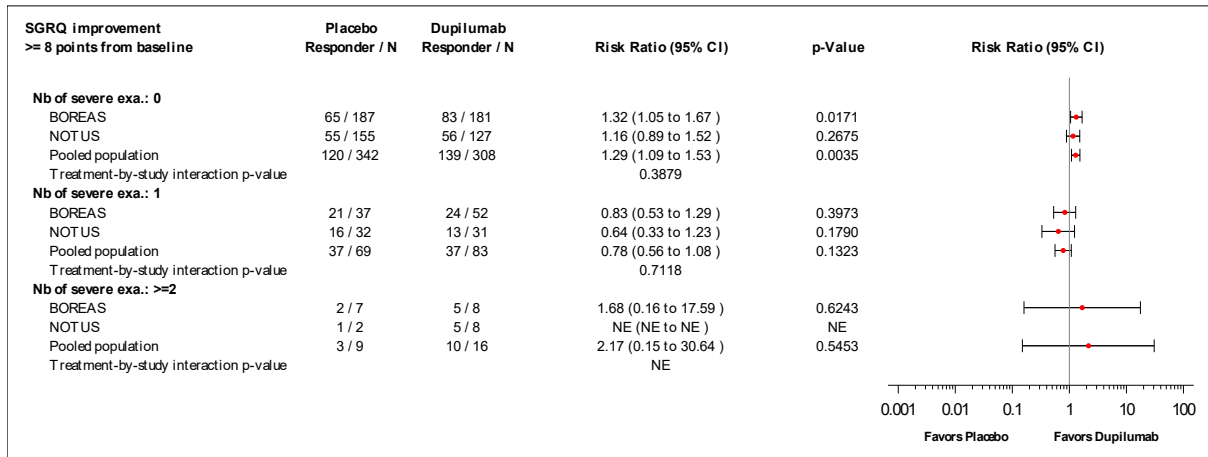


Abbildung 4-159: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 8 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert für die Subgruppe Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0, 1, ≥ 2) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

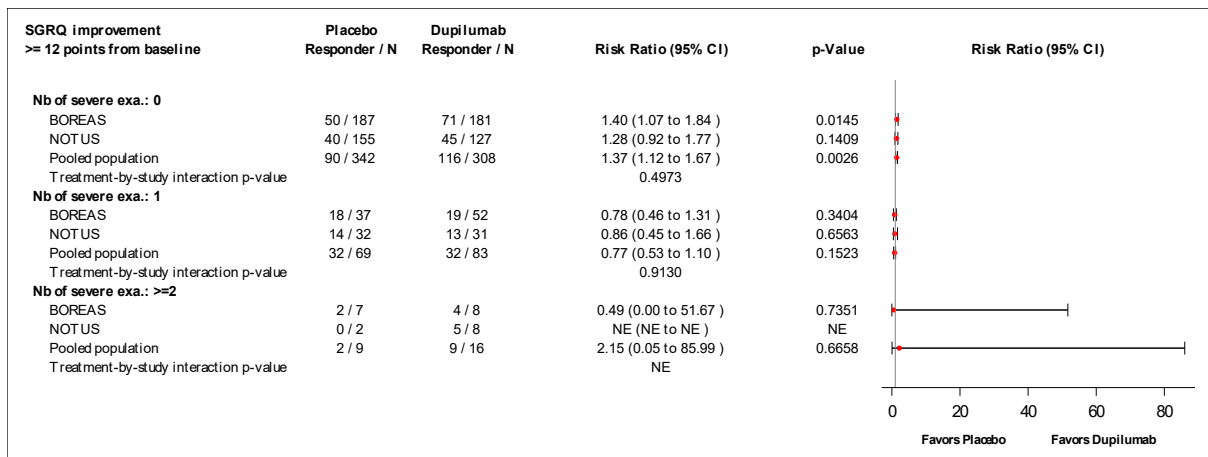


Abbildung 4-160: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 12 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert für die Subgruppe Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0, 1, ≥ 2) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

## 4.3.1.3.2.2.10 Subgruppe Ausgangswert des FeNO

Tabelle 4-103: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Ausgangswert des FeNO

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	
<b>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um <math>\geq 4</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert<sup>b</sup></b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
<b>Ausgangswert des FeNO: &lt; 20 ppb</b>					
<b>BOREAS<sup>c</sup> (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0500)</b>					
Woche 52	111	54 (48,6) / 0 (0,0)	124	61 (49,2) / 0 (0,0)	1,00 [0,58; 1,74]; 0,9871 0,99 [0,78; 1,27]; 0,9575 -0,60 [-13,13; 11,92]; 0,9243
<b>Ausgangswert des FeNO: <math>\geq 20</math> ppb</b>					
<b>BOREAS</b>					
Woche 52	116	74 (63,8) / 0 (0,0)	91	40 (44,0) / 0 (0,0)	2,53 [1,34; 4,78]; 0,0043 1,39 [1,06; 1,81]; 0,0157 19,00 [5,69; 32,31]; 0,0054
<b>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um <math>\geq 8</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert<sup>b</sup></b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
<b>Ausgangswert des FeNO: &lt; 20 ppb</b>					
<b>BOREAS (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0221)</b>					
Woche 52	111	40 (36,0) / 0 (0,0)	124	49 (39,5) / 0 (0,0)	0,85 [0,48; 1,50]; 0,5657 0,92 [0,68; 1,26]; 0,6126 -3,37 [-15,71; 8,97]; 0,5906
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0194)</b>					
Woche 52	201	75 (37,3) / 0 (0,0)	230	90 (39,1) / 0 (0,0)	0,91 [0,60; 1,38]; 0,6483 1,00 [0,80; 1,26]; 0,9835 -2,52 [-11,58; 6,54]; 0,5842
<b>Ausgangswert des FeNO: <math>\geq 20</math> ppb</b>					
<b>BOREAS</b>					
Woche 52	116	65 (56,0) / 0 (0,0)	91	33 (36,3) / 0 (0,0)	2,42 [1,26; 4,64]; 0,0080 1,48 [1,08; 2,04]; 0,0162 18,85 [5,53; 32,18]; 0,0058

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	182	100 (54,9) / 0 (0,0)	163	62 (38,0) / 0 (0,0)	1,92 [1,19; 3,09]; 0,0071 1,33 [1,07; 1,67]; 0,0108 14,26 [4,17; 24,35]; 0,0057
<b>Gesamtrate schwere UE<sup>e</sup></b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
<b>Ausgangswert des FeNO: &lt; 20 ppb</b>					
<b>NOTUS (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0398)</b>					
Woche 52	115	10 (8,7)	126	21 (16,7)	0,48 [0,21; 1,06]; 0,0704 0,52 [0,26; 1,06]; 0,0735 -7,97 [-16,31; 0,37]; 0,0610
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0123)</b>					
Woche 52	226	16 (7,1)	250	32 (12,8)	0,51 [0,27; 0,97]; 0,0399 0,55 [0,31; 0,97]; 0,0407 -5,21 [-10,45; 0,02]; 0,0510
<b>Ausgangswert des FeNO: ≥ 20 ppb</b>					
<b>NOTUS</b>					
Woche 52	87	9 (10,3)	96	5 (5,2)	2,10 [0,67; 6,58]; 0,2015 1,99 [0,69; 5,74]; 0,2036 5,14 [-2,71; 12,98]; 0,1980
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	204	22 (10,8)	186	12 (6,5)	1,72 [0,82; 3,60]; 0,1491 1,64 [0,83; 3,24]; 0,1522 4,26 [-1,27; 9,78]; 0,1308
<b>Gesamtrate SUE<sup>e</sup></b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
<b>Ausgangswert des FeNO: &lt; 20 ppb</b>					
<b>BOREAS (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0379)</b>					
Woche 52	111	8 (7,2)	124	17 (13,7)	0,49 [0,20; 1,19]; 0,1134 0,53 [0,24; 1,18]; 0,1167 -6,50 [-14,28; 1,27]; 0,1007
<b>NOTUS (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0259)</b>					
Woche 52	115	8 (7,0)	126	24 (19,0)	0,32 [0,14; 0,74]; 0,0084 0,37 [0,17; 0,78]; 0,0099 -12,09 [-20,42; -3,76]; 0,0046



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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI]; p-Wert RD in % [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0014)</b>					
Woche 52	226	16 (7,1)	250	41 (16,4)	0,39 [0,21; 0,71]; 0,0024 0,43 [0,25; 0,75]; 0,0027 -9,14 [-14,87; -3,42]; 0,0018
<b>Ausgangswert des FeNO: ≥ 20 ppb</b>					
<b>BOREAS</b>					
Woche 52	117	18 (15,4)	90	8 (8,9)	1,86 [0,77; 4,53]; 0,1684 1,73 [0,78; 3,82]; 0,1729 6,50 [-2,35; 15,34]; 0,1492
<b>NOTUS</b>					
Woche 52	87	10 (11,5)	96	8 (8,3)	1,43 [0,53; 3,83]; 0,4760 1,38 [0,57; 3,36]; 0,4764 3,16 [-5,59; 11,91]; 0,4767
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	204	28 (13,7)	186	16 (8,6)	1,66 [0,86; 3,19]; 0,1298 1,57 [0,87; 2,81]; 0,1309 4,82 [-1,49; 11,12]; 0,1337
<p>Die Analysen der Endpunkte zu SGRQ beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.</p> <p>Die Analysen der Sicherheitsendpunkte beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation.</p> <p>a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten bei den Endpunkten zu SGRQ.</p> <p>b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i>-Werte als Kovariaten eingingen. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>c: Aufgrund der heterogenen Datenlage in der IPD-Meta-Analyse der Gesamtpopulation werden zur Interpretation die Subgruppenanalysen auf Einzelstudienebene betrachtet.</p> <p>d: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>e: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe als Kovariate einging. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

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

Tabelle 4-104: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse Ausgangswert des FeNO

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
<b>Ausgangswert des FeNO: &lt; 20 ppb</b>												
<b>BOREAS (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0025)</b>												
Woche 52	108	46,55 (15,76)	98	-6,93 (12,02)	-8,65 (1,44)	120	48,14 (15,96)	105	-8,84 (16,60)	-9,30 (1,40)	0,65 [-3,03; 4,33] 0,7298	0,04 [-0,21; 0,30]
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0040)</b>												
Woche 52	195	47,62 (15,62)	175	-7,55 (13,54)	-8,98 (1,15)	222	47,51 (14,89)	200	-7,40 (15,50)	-8,44 (1,08)	-0,54 [-3,24; 2,16] 0,6942	-0,04 [-0,21; 0,14]
<b>Ausgangswert des FeNO: ≥ 20 ppb</b>												
<b>BOREAS</b>												
Woche 52	114	46,56 (19,08)	104	-15,80 (21,78)	-16,67 (1,70)	91	43,42 (19,57)	84	-5,42 (16,64)	-8,95 (1,85)	-7,72 [-12,02; -3,43] 0,0005	-0,45 [-0,70; -0,20]
<b>Gepoolte Population</b>												
Woche 52	180	47,70 (18,86)	164	-15,47 (21,13)	-16,15 (1,40)	159	45,85 (19,18)	146	-7,02 (16,97)	-9,79 (1,46)	-6,36 [-9,77; -2,96] 0,0003	-0,36 [-0,55; -0,17]

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
<b>Ausgangswert des FeNO: &lt; 20 ppb</b>												
<b>BOREAS (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0216)</b>												
Woche 52	108	63,60 (18,70)	98	-8,53 (17,00)	-9,60 (1,85)	120	63,86 (19,32)	105	-7,31 (20,16)	-7,89 (1,81)	-1,71 [-6,46; 3,05] 0,4797	-0,09 [-0,35; 0,16]
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0105)</b>												
Woche 52	195	63,75 (18,50)	175	-7,94 (17,91)	-9,05 (1,47)	222	64,10 (18,05)	200	-6,55 (19,25)	-7,43 (1,38)	-1,62 [-5,06; 1,83] 0,3570	-0,08 [-0,26; 0,09]
<b>Ausgangswert des FeNO: ≥ 20 ppb</b>												
<b>BOREAS</b>												
Woche 52	114	61,16 (20,62)	104	-16,49 (24,73)	-16,81 (2,01)	91	57,66 (20,57)	84	-4,17 (19,10)	-7,73 (2,19)	-9,08 [-14,22; -3,94] 0,0006	-0,45 [-0,70; -0,19]
<b>Gepoolte Population</b>												
Woche 52	180	62,39 (20,42)	164	-16,34 (24,92)	-16,37 (1,70)	159	61,45 (21,12)	146	-6,31 (19,43)	-8,13 (1,78)	-8,24 [-12,45; -4,03] 0,0001	-0,38 [-0,57; -0,19]

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
<b>Ausgangswert des FeNO: &lt; 20 ppb</b>												
<b>BOREAS (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0031)</b>												
Woche 52	108	33,93 (17,84)	98	-4,78 (14,41)	-6,82 (1,61)	120	36,29 (17,45)	105	-8,99 (18,65)	-9,18 (1,56)	2,36 [-1,74; 6,47] 0,2569	0,15 [-0,11; 0,40]
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0074)</b>												
Woche 52	195	34,95 (18,22)	175	-6,37 (15,89)	-7,62 (1,27)	222	34,80 (16,43)	200	-7,39 (17,20)	-8,26 (1,19)	0,65 [-2,35; 3,64] 0,6719	0,04 [-0,14; 0,22]
<b>Ausgangswert des FeNO: ≥ 20 ppb</b>												
<b>BOREAS</b>												
Woche 52	114	36,24 (23,11)	104	-15,01 (25,13)	-16,03 (1,89)	91	32,78 (21,67)	84	-5,34 (18,30)	-9,17 (2,05)	-6,86 [-11,61; -2,11] 0,0049	-0,36 [-0,61; -0,11]
<b>Gepoolte Population</b>												
Woche 52	180	36,90 (22,14)	164	-14,54 (24,21)	-15,40 (1,53)	159	34,25 (21,65)	146	-6,73 (19,32)	-10,14 (1,59)	-5,26 [-8,98; -1,54] 0,0057	-0,27 [-0,46; -0,08]

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50\%</math> vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender <i>Baseline</i>-Wert und Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Abgeleitet aus dem gleichen MMRM, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i></p>												

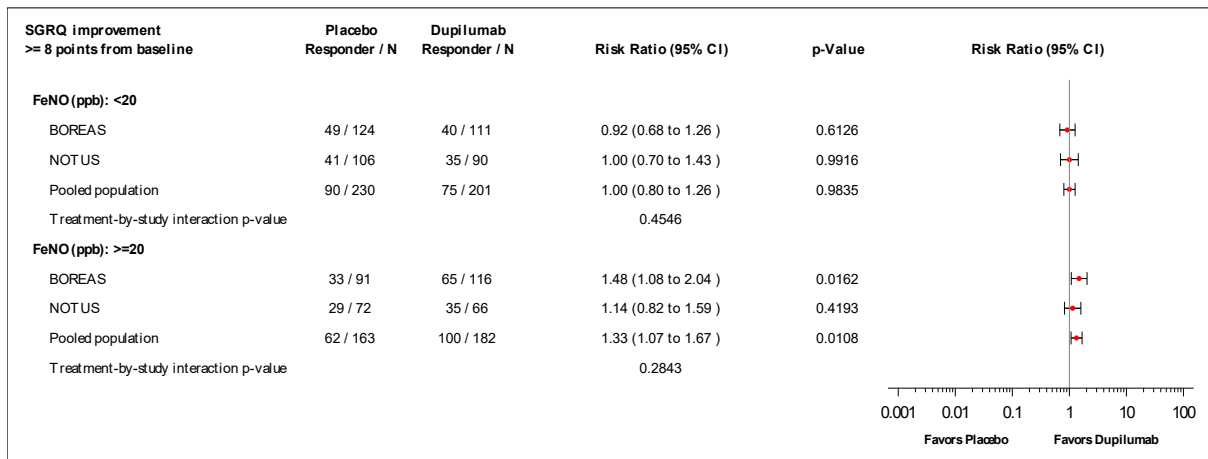


Abbildung 4-161: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 8$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO ( $< 20$  ppb,  $\geq 20$  ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

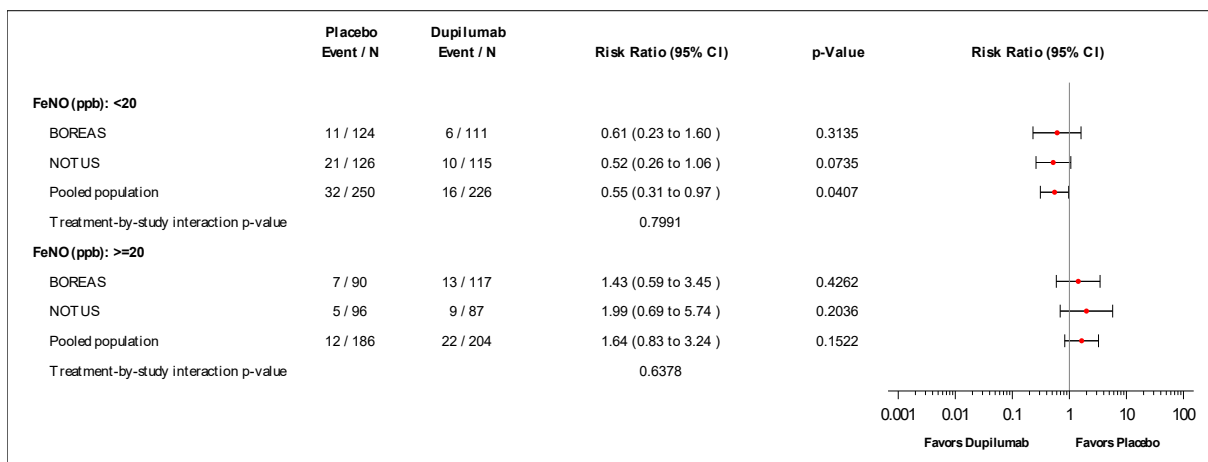


Abbildung 4-162: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate schwere UE zu Woche 52 für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO ( $< 20$  ppb,  $\geq 20$  ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

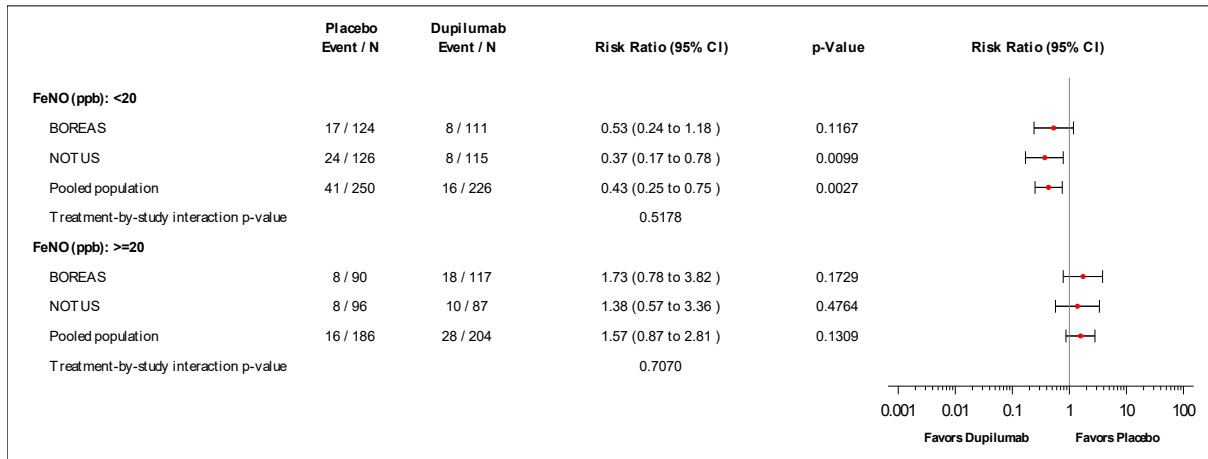


Abbildung 4-163: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Gesamtrate SUE zu Woche 52 für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO (< 20 ppb, ≥ 20 ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Relatives Risiko)

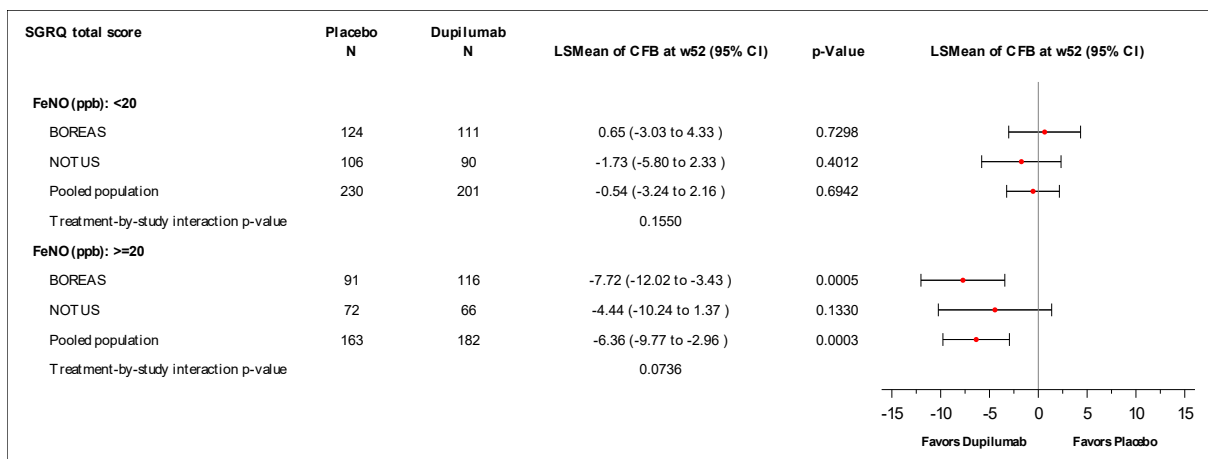


Abbildung 4-164: *Forest-Plot* zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO (< 20 ppb, ≥ 20 ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

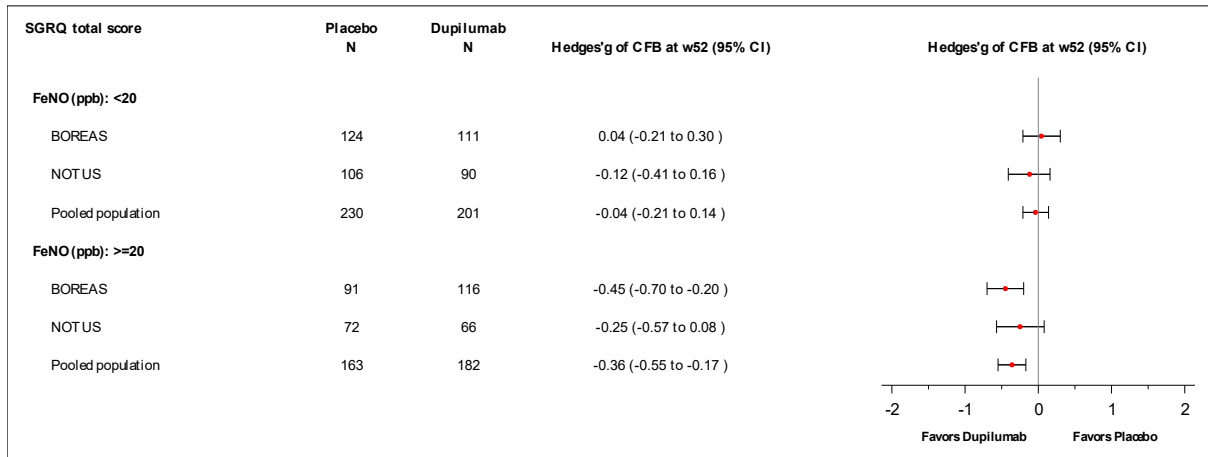


Abbildung 4-165: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO (< 20 ppb, ≥ 20 ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

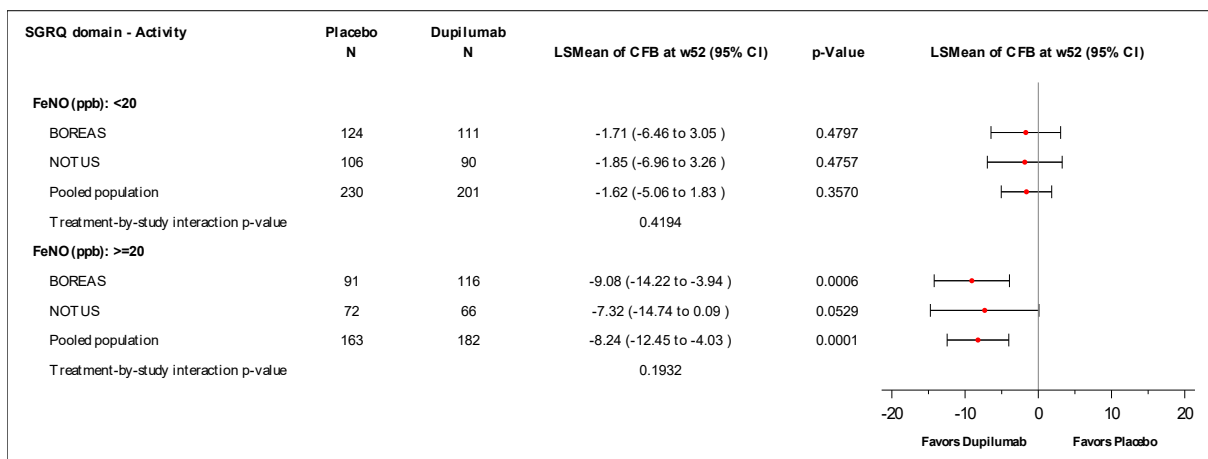


Abbildung 4-166: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO (< 20 ppb, ≥ 20 ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)



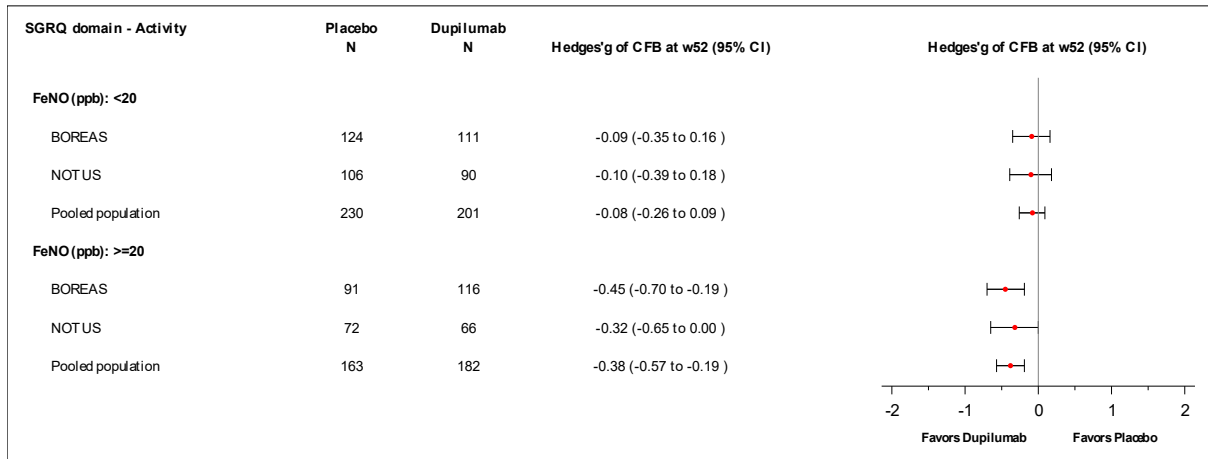


Abbildung 4-167: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO (< 20 ppb, ≥ 20 ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

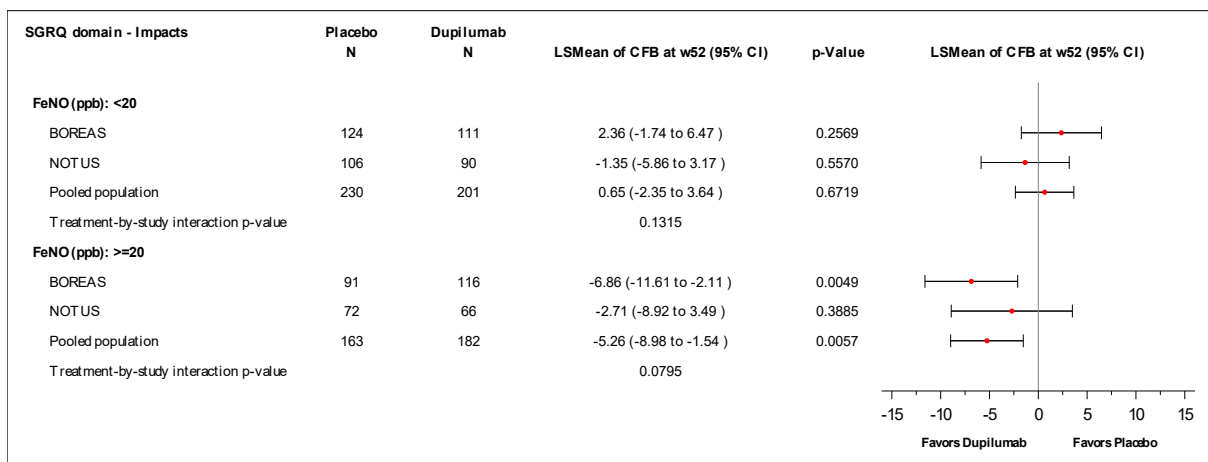


Abbildung 4-168: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO (< 20 ppb, ≥ 20 ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD- $FEV_1 \geq 50\%$  vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

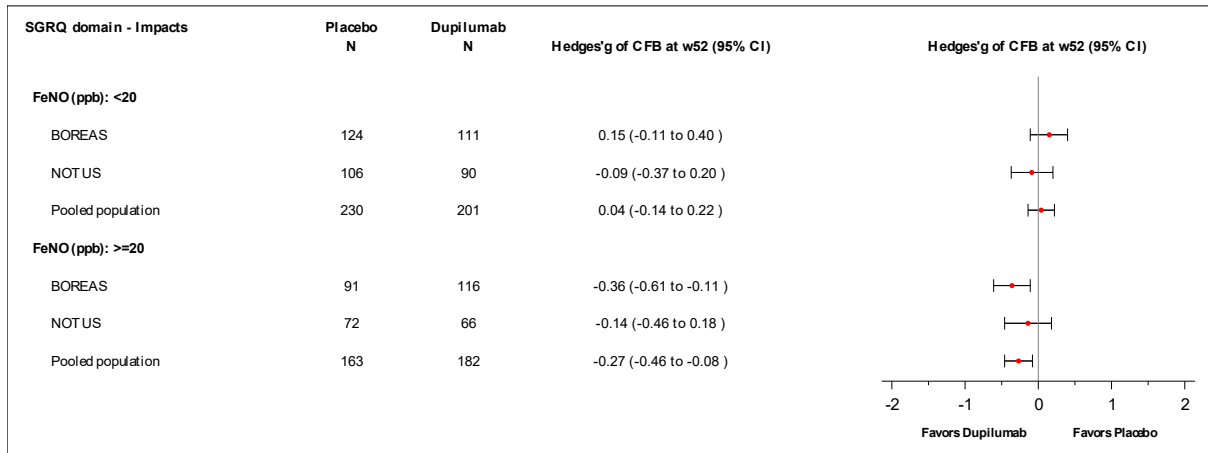


Abbildung 4-169: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Ausgangswert des FeNO (< 20 ppb, ≥ 20 ppb) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

#### 4.3.1.3.2.2.11 Subgruppe Eosinophilenzahl beim *Screening*

Tabelle 4-105: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Eosinophilenzahl beim *Screening*

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt  OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>UE nach SOC und PT: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>					
<b>Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i>: &lt; 0,5 Giga/l</b>					
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0458)</b>					
Woche 52	291	22 (7,6)	290	17 (5,9)	1,27 [0,66; 2,45]; 0,4817 1,25 [0,68; 2,31]; 0,4783 1,26 [-2,82; 5,34]; 0,5433
<b>Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i>: ≥ 0,5 Giga/l</b>					
<b>Gepoolte Population</b>					
Woche 52	168	14 (8,3)	176	3 (1,7)	5,50 [1,54; 19,67]; 0,0089 5,08 [1,48; 17,40]; 0,0099 6,34 [1,67; 11,02]; 0,0080

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>a</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll) der Sicherheitspopulation.</p> <p>a: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe und die Studie als Kovariaten eingingen.</p> <p>b: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: <i>System Organ Class</i>; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>					

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

Tabelle 4-106: Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte für die Subgruppenanalyse Eosinophilenzahl beim *Screening*

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>Veränderung des Prä-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
<b>Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i>: &lt; 0,5 Giga/l</b>												
<b>BOREAS (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0027)</b>												
Woche 52	160	1,54 (0,43)	149	0,08 (0,30)	0,07 (0,03)	137	1,61 (0,47)	126	0,04 (0,29)	0,06 (0,03)	0,01 [-0,06; 0,08] 0,7279	0,04 [-0,18; 0,25]
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0044)</b>												
Woche 52	258	1,58 (0,43)	241	0,08 (0,30)	0,07 (0,02)	259	1,63 (0,44)	238	0,04 (0,33)	0,05 (0,02)	0,02 [-0,03; 0,08] 0,3696	0,07 [-0,08; 0,23]
<b>Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i>: ≥ 0,5 Giga/l</b>												
<b>BOREAS</b>												
Woche 52	80	1,54 (0,46)	75	0,17 (0,35)	0,20 (0,04)	94	1,59 (0,43)	91	0,01 (0,29)	0,00 (0,04)	0,20 [0,10; 0,30] < 0,0001	0,55 [0,28; 0,82]
<b>Gepoolte Population</b>												
Woche 52	148	1,62 (0,49)	133	0,17 (0,36)	0,18 (0,04)	161	1,68 (0,45)	153	0,03 (0,36)	0,01 (0,03)	0,17 [0,09; 0,25] < 0,0001	0,40 [0,21; 0,60]

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<b>Veränderung des Post-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem Baseline-Wert</b>												
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>												
<b>Eosinophilenzahl beim Screening: &lt; 0,5 Giga/l</b>												
<b>BOREAS (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0021)</b>												
Woche 52	161	1,68 (0,43)	149	0,03 (0,29)	0,03 (0,02)	137	1,72 (0,47)	126	0,01 (0,25)	0,02 (0,03)	0,01 [-0,05; 0,07] 0,7050	0,04 [-0,17; 0,25]
<b>Gepoolte Population (p-Wert des Interaktionstests<sup>b</sup>: 0,0098)</b>												
Woche 52	259	1,70 (0,42)	241	0,05 (0,28)	0,04 (0,02)	259	1,74 (0,45)	238	0,01 (0,29)	0,02 (0,02)	0,02 [-0,03; 0,07] 0,3364	0,07 [-0,08; 0,22]
<b>Eosinophilenzahl beim Screening: ≥ 0,5 Giga/l</b>												
<b>BOREAS</b>												
Woche 52	80	1,64 (0,45)	74	0,19 (0,36)	0,22 (0,04)	94	1,71 (0,42)	88	0,00 (0,31)	0,02 (0,04)	0,20 [0,10; 0,30] 0,0002	0,53 [0,26; 0,80]
<b>Gepoolte Population</b>												
Woche 52	148	1,72 (0,48)	132	0,19 (0,38)	0,19 (0,04)	161	1,78 (0,42)	147	0,05 (0,37)	0,04 (0,04)	0,16 [0,07; 0,24] 0,0003	0,36 [0,16; 0,56]

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

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT					Placebo + med. LZT					Behandlungseffekt	
	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	Baseline		EOT		LS Mean <sup>a</sup> (SE)	LS Mean Difference <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)		N	MW (SD)	N	Veränderung MW (SD)			
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50\%</math> vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>a: Berechnung basiert auf einem MMRM mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus zum <i>Screening</i>, Visite, Interaktion zwischen Behandlung und Visite, korrespondierender <i>Baseline</i>-Wert und Interaktion zwischen <i>Baseline</i>-Wert und Visite als Kovariaten. Für die IPD-Meta-Analyse wurde zusätzlich die Studie als Kovariate ergänzt.</p> <p>b: Abgeleitet aus dem gleichen MMRM, welches auch für a verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>EOT: <i>End of Treatment</i>; <math>FEV_1</math>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; KI: Konfidenzintervall; LS Mean: <i>Least Square Mean</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>												

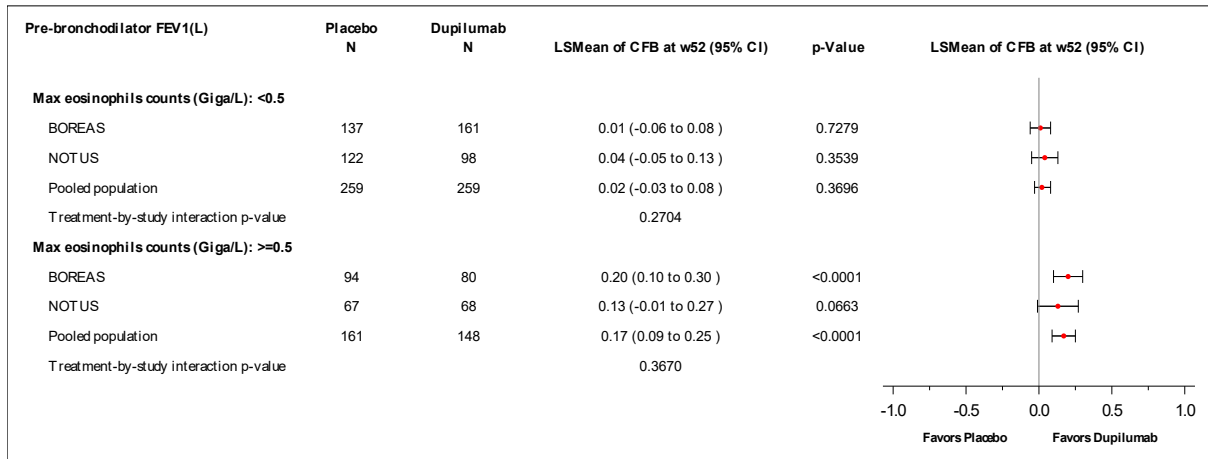


Abbildung 4-170: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des Prä-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Eosinophilenzahl beim *Screening* (< 0,5 Giga/l, ≥ 0,5 Giga/l) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

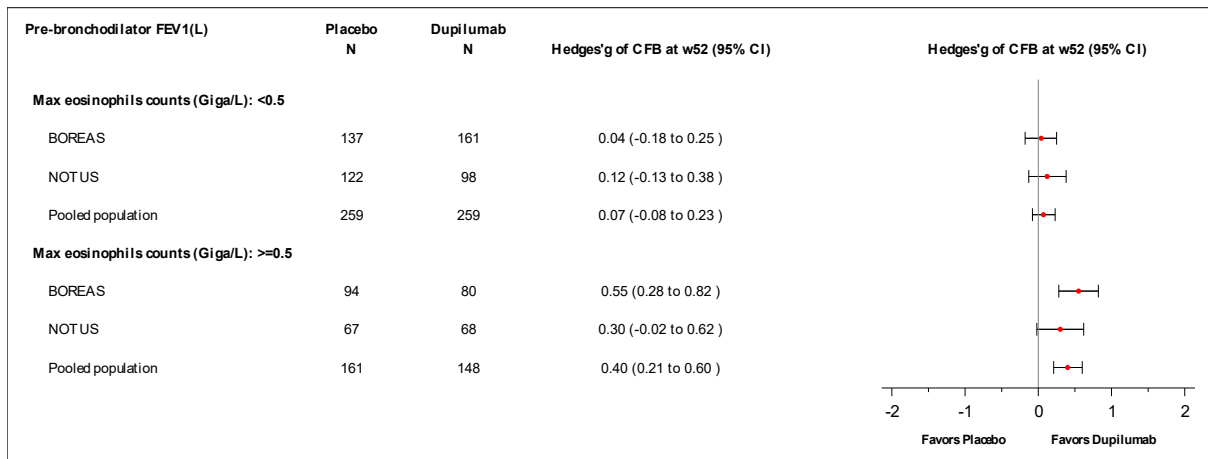


Abbildung 4-171: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des Prä-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Eosinophilenzahl beim *Screening* (< 0,5 Giga/l, ≥ 0,5 Giga/l) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)

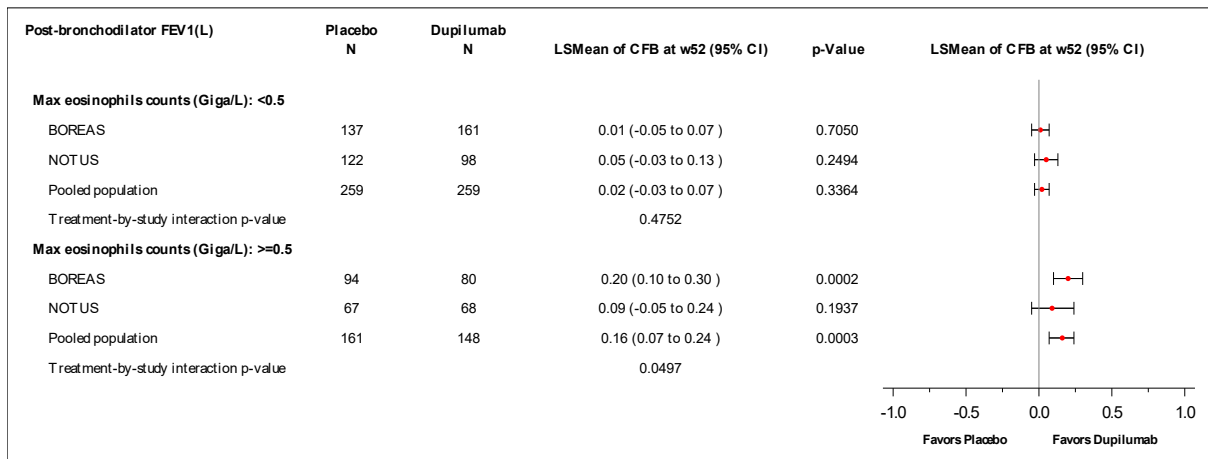


Abbildung 4-172: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des Post-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Eosinophilenzahl beim *Screening* (< 0,5 Giga/l, ≥ 0,5 Giga/l) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (LS Mean Difference)

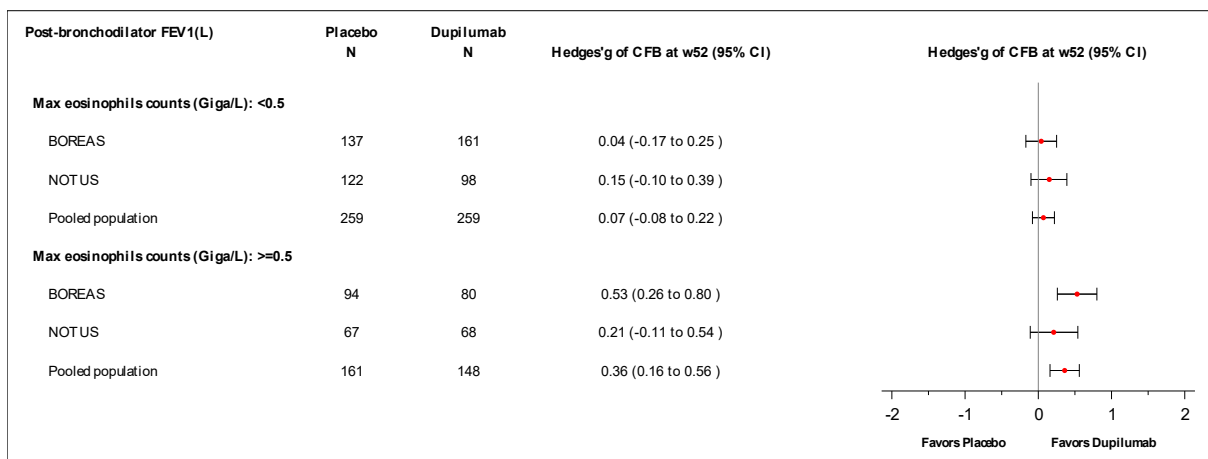


Abbildung 4-173: Forest-Plot zur IPD-Meta-Analyse für Veränderung des Post-BD-FEV<sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert für die Subgruppe Eosinophilenzahl beim *Screening* (< 0,5 Giga/l, ≥ 0,5 Giga/l) der Studien BOREAS und NOTUS (Teilpopulation [Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll]) aus RCT; Dupilumab + med. LZT versus Placebo + med. LZT (Hedges' g)



**4.3.1.3.2.2.12 Subgruppe Emphysem**

Tabelle 4-107: Ergebnisse der binären Endpunkte für die Subgruppenanalyse Emphysem

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt  OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	
<b>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um <math>\geq 3,35</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
<b>Emphysem: Ja</b>					
<b>BOREAS<sup>c</sup> (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0206)</b>					
Woche 52	71	20 (28,2) / 0 (0,0)	65	18 (27,7) / 0 (0,0)	0,75 [0,32; 1,75]; 0,5051 0,74 [0,43; 1,26]; 0,2588 -4,90 [-23,33; 13,52]; 0,5993
<b>Emphysem: Nein</b>					
<b>BOREAS</b>					
Woche 52	170	59 (34,7) / 0 (0,0)	166	31 (18,7) / 0 (0,0)	2,45 [1,44; 4,17]; 0,0009 1,78 [1,22; 2,60]; 0,0029 13,33 [3,87; 22,80]; 0,0059
<b>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der E-RS: COPD Domäne Thoraxsymptome um <math>\geq 1,05</math> Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert</b>					
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> <math>\geq 50</math> % vom Soll)</b>					
<b>Emphysem: Ja</b>					
<b>BOREAS<sup>c</sup> (p-Wert des Interaktionstests<sup>d</sup>: 0,0228)</b>					
Woche 52	71	16 (22,5) / 0 (0,0)	65	17 (26,2) / 0 (0,0)	0,59 [0,24; 1,45]; 0,2482 0,62 [0,33; 1,17]; 0,1426 -6,52 [-23,97; 10,93]; 0,4608
<b>Emphysem: Nein</b>					
<b>BOREAS</b>					
Woche 52	170	53 (31,2) / 0 (0,0)	166	33 (19,9) / 0 (0,0)	1,96 [1,15; 3,34]; 0,0128 1,56 [1,08; 2,26]; 0,0189 9,17 [0,12; 18,22]; 0,0471

Endpunkt Subgruppe Studie	Dupilumab + med. LZT		Placebo + med. LZT		Behandlungseffekt OR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RR <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert RD <sup>b</sup> in % [95 %-KI]; p-Wert
	N	n (%) <sup>a</sup>	N	n (%) <sup>a</sup>	
<p>Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-<math>FEV_1 \geq 50</math> % vom Soll) der ITT-Population. Im Fall der Studie NOTUS wurden nur die Patienten in die Analyse einbezogen, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen. Patienten, bei denen der jeweilige Messwert zu Woche 52 fehlte, wurden als <i>Non-Responder</i> betrachtet.</p> <p>a: Anzahl der Patienten/Anzahl der imputierten Patienten.</p> <p>b: Die Berechnung von RR, RD und OR mit dazugehörigem 95 %-KI und p-Wert erfolgte mit einem logistischen Regressionsmodell, in das die Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, der Raucherstatus zum <i>Screening</i> sowie die korrespondierenden <i>Baseline</i>-Werte als Kovariaten eingingen.</p> <p>c: Aufgrund der heterogenen Datenlage in der IPD-Meta-Analyse der Gesamtpopulation werden zur Interpretation die Subgruppenanalysen auf Einzelstudienzebene betrachtet.</p> <p>d: Abgeleitet aus dem gleichen logistischen Regressionsmodell, welches auch für b verwendet wurde, unter Berücksichtigung der jeweiligen Subgruppe sowie der Interaktion der Subgruppe mit der Behandlung als zusätzliche Kovariaten.</p> <p>COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; <math>FEV_1</math>: Expiratorische Einsekundenkapazität; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p>					

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-108: Liste der eingeschlossenen RCT

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikation und sonstige Quellen
BOREAS, EFC15804	[50, 51]	[44] [43] [45, 46]	[3]
NOTUS, EFC15805	[52]	[49] [47] [48]	[4]

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-110: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-111: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-113: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

##### 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 4-114: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-115: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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



**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Tabelle 4-116: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-117: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

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

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-118: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-119: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 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 als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, beruht auf der IPD-Meta-Analyse der beiden Studien BOREAS und NOTUS. Bei den Studien handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studien, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht. Somit entsprechen die hier relevanten Studien BOREAS und NOTUS der Evidenzstufe 1b. Sie vergleichen Dupilumab mit der etablierten, medikamentösen Langzeittherapie mit LABA + LAMA ± ICS. Darüber hinaus war während der gesamten Studiendauer der BOREAS und NOTUS bei akut auftretenden, nicht-tolerierbaren COPD-Symptomen eine leitliniengerechte Notfalltherapie möglich.

Die Ergebnisse der beiden Studien wurden in einer IPD-Meta-Analyse zu Woche 52 zusammengefasst. Die IPD-Meta-Analyse entspricht dem Evidenzgrad 1a und hat somit eine hohe Aussagekraft. Auf Basis der IPD-Meta-Analyse sowie homogenen Ergebnissen und einer vorliegenden statistischen Signifikanz kann die Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, als Beleg gewertet werden [23].

### Eignung der Studien für die Nutzenbewertung

In den Studien BOREAS und NOTUS wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Dupilumab im Vergleich zu Placebo jeweils in Kombination mit der etablierten, medikamentösen Langzeittherapie anhand von patientenrelevanten Endpunkten untersucht. Die herangezogenen Studien wurden anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Anhang 4-E und Anhang 4-F) hinsichtlich der Planungs-, Durchführungs- und Anwendungsqualität geprüft. Zudem wurden die dazugehörigen Studiendokumente (Studienprotokoll, statistischer Analyseplan, Studienbericht) herangezogen. Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dupilumab im neuen Anwendungsgebiet wurden die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit berücksichtigt, wobei die Mortalität als Teil der Sicherheit erhoben wurde. Die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind hinreichend validiert und stellen patientenrelevante Effekte dar.

Beide Studien weisen sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft auf.

Für das für die Nutzenbewertung relevante Patientenkollektiv sind zum Zeitpunkt, zu dem eine Behandlung mit Dupilumab angezeigt ist, alle zugelassenen Behandlungsoptionen ausgeschöpft. Die Studien BOREAS und NOTUS untersuchten erwachsene Patienten, die bereits alle Therapiestufen des Behandlungsalgorithmus durchlaufen haben und unter einer Dreifach- bzw. Zweifach-Therapie, falls ICS nicht angebracht ist, eine unzureichend kontrollierte und progrediente Erkrankung zeigen.

Die zVT wurde vom G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV am 24. Januar 2024 unter der Vorgangsnummer 2023-B-319 bestimmt. Im Beratungsgespräch wurde folgende zVT für das zu diesem Zeitpunkt geplante Anwendungsgebiet „Behandlung der COPD mit Typ-2-Inflammation, die trotz Dreifach- oder Zweifach-Therapie, sofern inhalative Corticosteroide kontraindiziert sind, nicht ausreichend kontrolliert ist“ benannt [14]:

- *„LABA und LAMA und ggf. ICS und Roflumilast, sofern die für die Anwendung von Roflumilast notwendigen Kriterien erfüllt sind“*

Das Anwendungsgebiet wurde nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA im Rahmen des Zulassungsprozesses angepasst. Da es sich lediglich um eine Präzisierung der Formulierung handelt, hat die Änderung keinen Einfluss auf die zVT im Anwendungsgebiet von Dupilumab.

Gemäß Ausführungen des G-BA entspricht die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie der COPD nicht der zVT, wenn noch die Möglichkeit einer Therapieeskalation besteht [14].

Die regulatorische Möglichkeit, Roflumilast als *Add-on*-Therapie einzusetzen, ist beschränkt auf Patienten mit schwerer COPD mit einem  $FEV_1 < 50\%$  vom Soll, ausgeprägter chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen (gemäß Fachinformation definiert als  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr) [2, 21]. Die Therapie kann mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen [7, 24]. In den Zulassungsstudien brach ein größerer Anteil der Patienten unter Roflumilast die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab als unter Placebo (14 % vs. 11 %) [7]. Auch in nachfolgenden Studien lag der Anteil der Studienabbrecher aufgrund von Nebenwirkungen unter Roflumilast höher als unter Placebo (11,3 % vs. 5,6 %) [41]. Zudem wird die Evidenzqualität als gering eingeschätzt und daher sollte Roflumilast nur in begründeten Fällen erwogen werden [5, 15].

In den Studien BOREAS und NOTUS wurden COPD-Patienten mit einem post-bronchodilatatorischen  $FEV_1$  zwischen  $> 30\%$  und  $\leq 70\%$  vom Soll eingeschlossen. Der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Erwachsenen mit COPD mit einer Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut, die trotz Dreifach- oder Zweifach-Therapie, falls ICS nicht angebracht ist, unzureichend kontrolliert ist, erfolgt gegenüber Placebo, wobei die etablierte medikamentöse Langzeittherapie mit LABA und LAMA und ggf. ICS, falls angebracht, fortgeführt wurde.

Da Roflumilast, wie oben beschrieben, aufgrund der Zulassung sowie des Nebenwirkungsprofils nur für einen Teil der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommt, wurden die Gesamtpopulationen der Studien jeweils modifiziert, um eine Übereinstimmung der Analysepopulation mit der vom G-BA benannten zVT zu gewährleisten. Die Umsetzung der zVT erfolgt somit durch eine Trennung in die folgenden beiden Teilpopulationen:

- Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll)
- Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 < 50$  % vom Soll)

Eine *Add-on*-Therapie mit PDE-4-Hemmern (z. B. Roflumilast) war in den Studien erlaubt, wenn die Behandlung bereits seit mehr als 6 Monaten vor dem *Screening* mit einer stabilen Dosis erfolgte. In der Studie BOREAS haben 2 (0,4 %) Patienten im Dupilumab-Arm und 9 (1,9 %) Patienten im Kontrollarm PDE-4-Hemmer erhalten. In der Studie NOTUS betraf das 2 (0,4 %) Patienten im Dupilumab-Arm und 5 (1,1 %) Patienten im Kontrollarm. Es wird angenommen, dass der geringe Anteil an Patienten unter Behandlung mit Roflumilast den Versorgungsanteil widerspiegelt und darauf zurückzuführen ist, dass die Therapie wie bereits beschrieben mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht, die bereits in den Zulassungsstudien von Roflumilast mit einem vermehrten Behandlungsabbruch assoziiert waren [7]. Für die Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 < 50$  % vom Soll) können aus den genannten Gründen keine Studienergebnisse im Vergleich zur zVT dargestellt werden. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Dupilumab erfolgt für die Teilpopulation (Post-BD- $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll), die Patienten mit einem post-bronchodilatatorischen  $FEV_1 \geq 50$  % vom Soll aus den Studien BOREAS und NOTUS umfasst, sowohl auf Einzelstudien- als auch anhand einer IPD-Meta-Analyse.

Die in den Studien BOREAS und NOTUS untersuchten Populationen, die Intervention und Vergleichstherapie, die Studiendauer und die erhobenen, im Anwendungsgebiet relevanten Endpunkte erlauben eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur Dreifach- oder Zweifach-Therapie, falls ICS nicht angebracht ist.

#### **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.*

In Tabelle 4-120 wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab als *Add-on*-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist, gegenüber der zVT für die betrachteten, patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst. Wenn nicht anders angegeben, beziehen sich die dargestellten Ergebnisse auf die IPD-Meta-Analyse der beiden Studien BOREAS und NOTUS.

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dupilumab erfolgt gemäß der AM-NutzenV § 5 Abs. 7 [6]. Es wird die Schwere der jeweiligen Symptome sowie das Ausmaß der Verbesserung in die Beurteilung einbezogen. Das Ausmaß wird jeweils auf Basis des RR für binäre Endpunkte, des Ratenverhältnisses für annualisierte Raten, des HR für Ereigniszeitanalysen und des Hedges' g für kontinuierliche Analysen anhand der in Abschnitt 3.3.3 des IQWiG Methodenpapiers (Version 7.0) genannten Schwellenwerte für die Ausmaßbestimmung bestimmt [23]. Falls für einen Endpunkt sowohl *Responder*-Analysen (binäre Auswertung) als auch kontinuierliche Analysen vorliegen, werden zur Ableitung des Gesamtzusatznutzens dieses Endpunktes bevorzugt die *Responder*-Analysen herangezogen.

In den Studien BOREAS und NOTUS wurde Dupilumab gemäß deutscher Fachinformation verabreicht, wobei die Studienpopulation gemäß Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Vor-, Langzeit- und Notfalltherapien der erwarteten Zielpopulation in Deutschland entspricht. Die Ergebnisse der Studien BOREAS und NOTUS sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.



Tabelle 4-120: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zVT auf Endpunktebene in der Indikation COPD

Nutzendimension/ Endpunkt	Dupilumab + med. LZT vs. Placebo + med. LZT Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll)</b>			
<b>Mortalität<sup>a</sup></b>			
UE mit Todesfolge	OR	1,65 [0,53; 5,08]; 0,3849	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,64 [0,54; 4,97]; 0,3853	
	RD	0,69 [-0,82; 2,20]; 0,3688	
<b>Morbidität</b>			
<b>AECOPD<sup>b</sup></b>			
Annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen <sup>d</sup>	Raten- verhältnis Raten- differenz	<b>0,66 [0,53; 0,82]; 0,0002</b> -0,30 [-0,48; -0,13]	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen <sup>e</sup>	Raten- verhältnis Raten- differenz	<b>0,68 [0,54; 0,85]; 0,0009</b> -0,26 [-0,42; -0,10]	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Annualisierte Rate der schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen <sup>d</sup>	Raten- verhältnis Raten- differenz	<b>0,44 [0,20; 0,99]; 0,0465</b> -0,04 [-0,08; 0,01]	
Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen <sup>d</sup>	HR	<b>0,75 [0,60; 0,94]; 0,0117</b>	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation während der 52 Behandlungswochen <sup>d</sup>	HR	<b>0,45 [0,21; 0,99]; 0,0482</b>	
<b>EXACT<sup>b, d</sup></b>			
Annualisierte Rate der COPD- Exazerbationen mittels EXACT während der 52 Behandlungswochen	Raten- verhältnis Raten- differenz	0,95 [0,76; 1,19]; 0,6680 -0,04 [-0,22; 0,14]	Kein größerer oder geringerer Nutzen
<b>E-RS: COPD<sup>c, e</sup></b>			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt- Scores um ≥ 3,35 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie BOREAS	OR RR RD	1,88 [1,21; 2,90]; 0,0048 <b>1,47 [1,08; 1,98]; 0,0132</b> 9,45 [1,74; 17,16]; 0,0165	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt- Scores um ≥ 3,35 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR RR RD	0,89 [0,55; 1,46]; 0,6530 0,96 [0,69; 1,34]; 0,8291 -1,26 [-10,10; 7,58]; 0,7792	

Nutzendimension/ Endpunkt	Dupilumab + med. LZT vs. Placebo + med. LZT		Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie BOREAS	OR RR RD	2,29 [1,45; 3,63]; 0,0004 <b>1,77 [1,25; 2,49]; 0,0013</b> 13,47 [5,50; 21,43]; 0,0010	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Atemlosigkeit um $\geq 1,85$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR RR RD	1,20 [0,74; 1,93]; 0,4583 1,16 [0,84; 1,62]; 0,3639 4,27 [-4,77; 13,30]; 0,3534	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie BOREAS	OR RR RD	1,36 [0,87; 2,15]; 0,1817 1,25 [0,89; 1,75]; 0,1903 3,65 [-3,44; 10,75]; 0,3119	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Husten und Auswurf um $\geq 1,15$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR RR RD	0,84 [0,49; 1,42]; 0,5103 0,86 [0,60; 1,25]; 0,4359 -0,77 [-9,45; 7,91]; 0,8620	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie BOREAS	OR RR RD	1,47 [0,94; 2,29]; 0,0903 1,26 [0,93; 1,70]; 0,1370 5,43 [-2,28; 13,15]; 0,1668	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Domäne Thoraxsymptome um $\geq 1,05$ Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR RR RD	0,78 [0,47; 1,30]; 0,3336 0,91 [0,65; 1,28]; 0,5869 -4,22 [-13,58; 5,14]; 0,3762	
Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	<b>-0,84 [-1,53; -0,14]; 0,0182</b>	
	Hedges' g	-0,17 [-0,32; -0,03]	
Veränderung der Domäne Atemlosigkeit zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	<b>-0,51 [-0,88; -0,14]; 0,0071</b>	
	Hedges' g	-0,20 [-0,34; -0,05]	
Veränderung der Domäne Husten und Auswurf zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	-0,17 [-0,37; 0,03]; 0,0948	
	Hedges' g	-0,12 [-0,26; 0,02]	
Veränderung der Domäne Thoraxsymptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	-0,14 [-0,36; 0,08]; 0,2139	
	Hedges' g	-0,09 [-0,23; 0,05]	
<b>Prä-/Post-BD-FEV<sub>1</sub><sup>c</sup></b>			
Veränderung des Prä-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	<b>0,07 [0,03; 0,12]; 0,0012</b>	
	Hedges' g	0,20 [0,08; 0,32]	
Veränderung des Post-BD-FEV <sub>1</sub> zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	<b>0,07 [0,02; 0,11]; 0,0028</b>	
	Hedges' g	0,18 [0,06; 0,30]	

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Dupilumab + med. LZT vs. Placebo + med. LZT Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens
<b>EQ-5D VAS<sup>c, e</sup></b>			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR	1,59 [0,88; 2,84]; 0,1215	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,32 [0,90; 1,95]; 0,1546	
	RD	6,07 [-5,07; 17,22]; 0,2846	
Veränderung der EQ-5D VAS zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	MWD	1,18 [-1,80; 4,15]; 0,4362	
	Hedges' g	0,08 [-0,13; 0,29]	
<b>BODE Index Score<sup>c, e</sup></b>			
Veränderung des BODE Index Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	MWD	<b>-0,32 [-0,61; -0,02]; 0,0366</b>	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Hedges' g	-0,23 [-0,45; -0,01]	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>c</sup></b>			
<b>SGRQ<sup>d</sup></b>			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie BOREAS	OR	1,52 [1,03; 2,24]; 0,0364	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	RR	<b>1,23 [1,04; 1,44]; 0,0134</b>	
	RD	9,88 [1,31; 18,45]; 0,0240	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 4 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert in der Studie NOTUS	OR	0,98 [0,63; 1,54]; 0,9333	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	RR	1,02 [0,84; 1,23]; 0,8581	
	RD	-0,07 [-10,16; 10,01]; 0,9885	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 8 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	OR	1,30 [0,96; 1,74]; 0,0872	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	RR	<b>1,21 [1,04; 1,40]; 0,0122</b>	
	RD	6,30 [-0,14; 12,73]; 0,0551	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um ≥ 12 Punkte zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	OR	1,43 [1,04; 1,96]; 0,0263	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	RR	<b>1,29 [1,08; 1,53]; 0,0043</b>	
	RD	7,46 [1,26; 13,65]; 0,0184	
Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	<b>-3,39 [-5,49; -1,28]; 0,0016</b>	
	Hedges' g	-0,21 [-0,33; -0,08]	
Veränderung der SGRQ-Domäne Symptome zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	<b>-3,39 [-6,19; -0,59]; 0,0175</b>	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Hedges' g	-0,16 [-0,29; -0,03]	
Veränderung der SGRQ-Domäne Aktivität zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> - Wert	MWD	<b>-4,93 [-7,56; -2,30]; 0,0002</b>	
	Hedges' g	-0,24 [-0,37; -0,11]	
Veränderung der SGRQ-Domäne psychosoziale Auswirkung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i> -Wert	MWD	<b>-2,34 [-4,64; -0,03]; 0,0467</b>	
	Hedges' g	-0,13 [-0,26; -0,00]	

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

Nutzendimension/ Endpunkt	Dupilumab + med. LZT vs. Placebo + med. LZT Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Verträglichkeit<sup>a</sup></b>			
<b>Gesamtraten der UE</b>			
Gesamtrate UE	OR RR RD	0,96 [0,72; 1,29]; 0,7935 0,99 [0,91; 1,07]; 0,7627 -0,84 [-6,56; 4,88]; 0,7735	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Gesamtrate nicht-schwere UE	OR RR RD	0,97 [0,73; 1,29]; 0,8389 0,99 [0,91; 1,08]; 0,8501 -0,59 [-6,52; 5,34]; 0,8444	
Gesamtrate schwere UE	OR RR RD	0,80 [0,52; 1,24]; 0,3156 0,82 [0,55; 1,21]; 0,3149 -1,91 [-5,73; 1,91]; 0,3257	
Gesamtrate SUE	OR RR RD	0,72 [0,48; 1,07]; 0,1027 0,75 [0,52; 1,06]; 0,1037 -3,54 [-7,74; 0,66]; 0,0985	
Gesamtrate UE, die zum Behandlungsabbruch führen	OR RR RD	1,33 [0,65; 2,70]; 0,4370 1,31 [0,66; 2,61]; 0,4362 0,89 [-1,47; 3,24]; 0,4618	
Gesamtrate jegliche UESI	OR RR RD	0,86 [0,50; 1,49]; 0,5997 0,87 [0,52; 1,45]; 0,5988 -0,78 [-3,83; 2,27]; 0,6164	
Gesamtrate MACE <sup>g</sup>	OR RR RD	0,52 [0,17; 1,61]; 0,2563 <sup>f</sup> 0,50 [0,15; 1,64]; 0,2511 -0,85 [-2,23; 0,53]; 0,2249	
<b>UE nach SOC und PT</b>			
PT: Diarrhö in der Studie BOREAS	OR RR RD	2,82 [1,09; 7,30]; 0,0327 <b>2,69 [1,08; 6,73]; 0,0340</b> 4,42 [0,58; 8,25]; 0,0240	Kein größerer oder geringerer Nutzen
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	OR RR RD	1,87 [1,06; 3,29]; 0,0295 <b>1,80 [1,06; 3,07]; 0,0295</b> 3,18 [0,08; 6,27]; 0,0442	
PT: Akute Sinusitis	OR RR RD	4,13 [1,38; 12,34]; 0,0111 <sup>f</sup> <b>5,57 [1,24; 25,06]; 0,0252</b> 2,16 [-0,20; 4,51]; 0,0723	
SOC: Untersuchungen	OR RR RD	0,44 [0,21; 0,91]; 0,0277 <b>0,46 [0,23; 0,92]; 0,0281</b> -2,51 [-4,93; -0,09]; 0,0423	
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	OR RR RD	0,46 [0,22; 0,96]; 0,0380 <b>0,47 [0,23; 0,96]; 0,0389</b> -2,43 [-4,74; -0,12]; 0,0393	

Nutzendimension/ Endpunkt	Dupilumab + med. LZT vs. Placebo + med. LZT Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Schwere UE nach SOC und PT</b>			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	OR RR RD	0,43 [0,20; 0,92]; 0,0286 <b>0,44 [0,21; 0,92]; 0,0291</b> -2,77 [-5,17; -0,36]; 0,0241	Kein größerer oder geringerer Nutzen
<b>SUE nach SOC und PT</b>			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	OR RR RD	0,49 [0,25; 0,94]; 0,0319 <b>0,50 [0,27; 0,95]; 0,0329</b> -3,19 [-5,83; -0,56]; 0,0175	Kein größerer oder geringerer Nutzen
<p>Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die dargestellten Ergebnisse auf die IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS.</p> <p>a: Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der Sicherheitspopulation.</p> <p>b: Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population.</p> <p>c: Die Analysen beruhen auf der Teilpopulation (Post-BD-FEV<sub>1</sub> ≥ 50 % vom Soll) der ITT-Population, wobei die Studie NOTUS nur Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die die Möglichkeit hatten, die Behandlungswoche 52 zu erreichen.</p> <p>d: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>e: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen.</p> <p>f: Waren die Ereignisraten ≤ 1 %, wurde ein Peto-OR berechnet und anstelle des OR dargestellt, wobei der zugehörige p-Wert und die Konfidenzintervalle mithilfe einer Normalverteilungsapproximation berechnet wurden.</p> <p>g: Endpunktauswertung umfasst kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Herzinfarkt und/oder nicht-tödlichen Schlaganfall.</p> <p>AECOPD: Akut exazerbierte COPD; BODE: <i>Body Mass Index, Degree of Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; EQ-5D: <i>European Quality of Life 5 Dimensions</i>; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ICS: Inhalatives Corticosteroid; IPD: <i>Individual Patient Data</i>; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; MACE: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>; med. LZT: Medikamentöse Langzeittherapie; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: <i>Odds Ratio</i>; Post-BD: Nach der Bronchodilatation; Prä-BD: Vor der Bronchodilatation; PT: <i>Preferred Term</i>; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschtes Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala</p>			

### Zusatznutzen von Dupilumab

Der Zusatznutzen von Dupilumab bei Erwachsenen mit COPD mit einer erhöhten Anzahl an Eosinophilen wird anhand der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet. Dabei handelt es sich um Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

## Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien BOREAS und NOTUS als Todesfälle im Rahmen der standardisierten Erhebung von UE erfasst. Bei der Gesamtrate der UE mit Todesfolge zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Somit lässt sich für die Mortalität weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen von Dupilumab nachweisen.

## Morbidität

In der Kategorie Morbidität ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für die Therapie mit Dupilumab. Dieser basiert auf der statistisch signifikanten Reduktion der annualisierten Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen in der IPD-Meta-Analyse mit einer homogenen Datenlage.

Die bei COPD häufig auftretenden Exazerbationen gehen mit Entzündungsreaktionen und daraus resultierenden Gewebeerstörungen einher. Bei Patienten mit schweren und/oder häufigen Exazerbationen besteht ein größeres Risiko für eine rasche Krankheitsprogression, verbunden mit einer höheren Mortalität und Morbidität [9, 19, 54]. Somit bedeutet eine Reduktion der Exazerbationen eine unmittelbare Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten mit COPD.

Sowohl bei den annualisierten Raten der mittelschweren und der schweren Exazerbationen als auch bei dem Endpunkt annualisierte Rate der mittelschweren Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Dupilumab. Der Vorteil bei der annualisierten Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen ist vom **beträchtlichen Ausmaß**. Im Dupilumab-Arm liegt die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen mit 0,58 deutlich niedriger als im Kontrollarm mit 0,89. Gestützt werden diese Ergebnisse durch die Ereigniszeitanalysen. Sowohl die Zeit bis zur ersten schweren Exazerbation als auch die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation zeigen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Dupilumab.

Die IPD-Meta-Analysen der Veränderung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores und der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit zeigen zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Therapie mit Dupilumab, die jedoch, beurteilt nach Hedges' g, nicht klinisch relevant sind. Die E-RS: COPD Domänen Husten und Auswurf und Thoraxsymptome zeigen bei der Veränderung zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert numerische Vorteile zugunsten von Dupilumab.

Die IPD-Meta-Analysen der Anteile der Patienten mit einer Verbesserung der Krankheitssymptomatik zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert gemessen anhand des E-RS: COPD zeigen überwiegend eine heterogenen Datenlage, sodass die Ergebnisse der einzelnen Studien ergänzend betrachtet werden. In der Studie BOREAS zeigen sich bei den Anteilen der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um  $\geq 3,35$  Punkte und der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um  $\geq 1,85$  Punkte statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab gegenüber der zVT. Die restlichen E-RS: COPD Domänen

in der Studie BOREAS ergeben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Studie NOTUS zeigt die Analyse aller E-RS: COPD Domänen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Studie BOREAS war für die EQ-5D VAS und den BODE Index *Score* nur eine Erhebung zu *Baseline* vorgesehen, weswegen nur Analysen der Studie NOTUS betrachtet werden können. Bei der EQ-5D VAS zeigen sich sowohl bei der Analyse der Anteile der Patienten mit einer Verbesserung als auch bei der Veränderung des Gesundheitszustandes zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert ein numerischer Vorteil zugunsten von Dupilumab. Die Analyse der Veränderung des BODE Index *Scores* ergibt zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Dupilumab, der jedoch, beurteilt nach Hedges' *g*, nicht klinisch relevant ist.

Insgesamt ergibt sich für die Kategorie Morbidität ein Zusatznutzen vom Ausmaß **beträchtlich** für Dupilumab.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird durch eine Therapie mit Dupilumab eine deutliche Verbesserung gegenüber der Kontrollgruppe erreicht. Für die *Responder*-Analysen zeigt sich in der IPD-Meta-Analyse bei einer homogenen Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied der Anteile an Patienten mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt-*Scores* um  $\geq 8$  Punkte und um  $\geq 12$  Punkte zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert. Eine Verbesserung um  $\geq 8$  Punkte erreichten 45,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm im Vergleich zu 38,1 % der Patienten im Kontrollarm. Ein ähnliches Bild zeigt sich für die Verbesserung um  $\geq 12$  Punkte. Im Dupilumab-Arm erreichten 38,6 % der Patienten eine Verbesserung um  $\geq 12$  Punkte, wohingegen der Anteil im Kontrollarm bei 29,5 % lag. Für die Verbesserung des SGRQ-Gesamt-*Scores* um  $\geq 4$  Punkte zeigt die IPD-Meta-Analyse eine heterogene Datenlage. In der Studie BOREAS erreichten 56,4 % der Patienten im Dupilumab-Arm im Vergleich zu 46,8 % der Patienten im Kontrollarm eine statistisch signifikante Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte. Die Studie NOTUS zeigt einen numerischen Vorteil für Dupilumab. Unterstützt werden diese Vorteile durch die Analysen der Veränderung des SGRQ-Gesamt-*Scores* und der SGRQ-Domänen Symptome, Aktivität und psychosoziale Auswirkung, jeweils zu Woche 52 gegenüber dem *Baseline*-Wert. Diese zeigen für die gepoolte Population konsistent statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Therapie mit Dupilumab, die jedoch, beurteilt nach Hedges' *g*, nicht klinisch relevant sind. Somit führt die Behandlung mit Dupilumab nach 52 Wochen zu einer deutlichen und statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zVT.

Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich ein Zusatznutzen vom Ausmaß **gering** für Dupilumab.

## Sicherheit

Dem Zusatznutzen von Dupilumab für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen keine Nachteile in der Kategorie Sicherheit gegenüber. In den Gesamtraten der UE, nicht-schweren oder schweren UE, SUE, UESI und MACE zeigen sich in der IPD-Meta-Analyse mit einer homogenen Datenlage keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auf der Ebene einzelner SOC und PT besteht ein Unterschied zuungunsten von Dupilumab beim PT akute Sinusitis in der gepoolten Population. Sinusitis ist eine in der Indikation bekannte und häufige Nebenwirkung. Da die beobachteten Ereignisse als nicht-schwere UE eingestuft wurden und insgesamt nur wenige Ereignisse aufgetreten sind, kann für akute Sinusitis kein größerer oder geringerer Nutzen abgeleitet werden. Damit bestätigen die Ergebnisse der 52-wöchigen Studien BOREAS und NOTUS eine langfristige und konstant gute Verträglichkeit von Dupilumab in der Indikation COPD.

Bei den schweren UE nach SOC und PT sowie bei SUE nach SOC und PT ergibt sich in der IPD-Meta-Analyse bei einer homogenen Datenlage jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Dupilumab gegenüber der zVT bei der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Insgesamt ergibt sich für die Kategorie Sicherheit weder ein größerer noch ein geringerer Nutzen von Dupilumab.

## Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zeigt die IPD-Meta-Analyse der Studien BOREAS und NOTUS zu Woche 52 für Dupilumab in verschiedenen Morbiditätsendpunkten sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit gegenüber der zVT eine statistisch signifikante und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Unter Dupilumab wird eine deutliche Verbesserung von schwerwiegenden krankheits-spezifischen Symptomen erreicht. Dies zeigt sich in der statistisch signifikanten Reduktion der annualisierten Raten der mittelschweren oder schweren Exazerbationen. Die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen liegt im Dupilumab-Arm mit 0,58 deutlich niedriger als im Kontrollarm mit 0,89. Die statistisch signifikanten Vorteile bei den Reduktionen der annualisierten Raten der mittelschweren Exazerbationen, der schweren Exazerbationen und bei der Zeit bis zur ersten schweren und der Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren Exazerbation untermauern die Überlegenheit von Dupilumab gegenüber der zVT.

Des Weiteren zeigen sich in der Studie BOREAS bei den Anteilen der Patienten mit einer Verbesserung des E-RS: COPD-Gesamt-Scores um  $\geq 3,35$  Punkte und der E-RS: COPD Domäne Atemlosigkeit um  $\geq 1,85$  Punkte statistisch signifikante Vorteile für Dupilumab.



Die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung spiegelt sich zudem in einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider (SGRQ-Gesamt-Score). In der IPD-Meta-Analyse erreichten 45,7 % der Patienten im Dupilumab-Arm eine Verbesserung um  $\geq 8$  Punkte im Vergleich zu 38,1 % im Kontrollarm. Eine Verbesserung um  $\geq 12$  Punkte wurde von 38,6 % der Patienten im Dupilumab-Arm im Vergleich zu 29,5 % im Kontrollarm erreicht. Gestützt werden diese Ergebnisse durch die Analyse zur Verbesserung des SGRQ-Gesamt-Scores um  $\geq 4$  Punkte der Studie BOREAS, in der 56,4 % der Patienten im Dupilumab-Arm im Vergleich zu 46,8 % der Patienten im Kontrollarm eine Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte zeigten.

Dem Zusatznutzen für die Endpunkte aus der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität steht für Dupilumab kein größerer oder geringerer Nutzen in der Kategorie Verträglichkeit gegenüber.

In der Gesamtabwägung ergibt sich aus der unter Dupilumab erzielten deutlichen Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung einhergehen, eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV. Bei dem bekannten und gleichzeitig sehr guten Sicherheitsprofil wird somit ein **Beleg für einen beträchtlich Zusatznutzen** gegenüber der zVT abgeleitet.

#### 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 4-121: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist und die <u>nicht</u> für Roflumilast geeignet sind	Beträchtlich (Beleg)
Add-on-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit durch eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Blut gekennzeichnete COPD, die trotz einer Kombinationstherapie aus einem ICS, LABA und LAMA oder, falls ICS nicht angebracht ist, einer Kombinationstherapie aus LABA und LAMA unzureichend kontrolliert ist und die für Roflumilast geeignet sind	Nicht belegt
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ICS: Inhalatives Corticosteroid; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist	

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

---

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

<sup>18</sup> 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.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) 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 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

---

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

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

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Alma H, Jong C de, Tsiligianni I, Sanderman R, Kocks J, van der Molen T. Clinically relevant differences in COPD health status: systematic review and triangulation. *Eur Respir J.* 2018;52:1–15. doi:10.1183/13993003.00412-2018.
2. AstraZeneca. Fachinformation Daxas<sup>®</sup> 500 Mikrogramm Filmtabletten: Stand: November 2023. 2010. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff: 04.07.2024].
3. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Colf LA, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *N Engl J Med.* 2023;389:205–14.
4. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med.* 2024;390:2274–83. doi:10.1056/NEJMoa2401304.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie COPD Teilpublikation der Langfassung: 2. Auflage. Version 1. 2021. <https://www.leitlinien.de/themen/copd/2-auflage/2-auflage>. [Zugriff: 04.07.2024].
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): Zuletzt geändert durch Art. 6 G v. 19.7.2023 I Nr. 197. 2023. <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. [Zugriff: 29.01.2024].
7. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring U-M, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374:685–94.
8. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2004;350:1005–12.
9. Celli BR, Locantore N, Yates JC, Bakke P, Calverley PMA, Crim C, et al. Markers of disease activity in COPD: an 8-year mortality study in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J.* 2021;57:1–12. doi:10.1183/13993003.01339-2020.
10. European Medicines Agency (EMA). User manual (EXACT): Applicant submission version 7.0. 2014. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/user-manual-exact-applicant-submission-version-70\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/user-manual-exact-applicant-submission-version-70_en.pdf). [Zugriff: 29.01.2024].
11. European Medicines Agency (EMA). User manual E-RS (EXACT-respiratory symptoms): Applicant submission version 3.0. 2014. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/user-manual-e-rs-exact-respiratory-symptoms-applicant-submission-version-30\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/user-manual-e-rs-exact-respiratory-symptoms-applicant-submission-version-30_en.pdf). [Zugriff: 29.01.2024].

12. Evidera. EXACT and E-RS Translations. 2024. <https://www.evidera.com/what-we-do/patient-centered-research/coa-instrument-management-services/exact-program/translations/>. [Zugriff: 29.01.2024].
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Acclidiniumbromid/Formoterol. 2015. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2293/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Aclidiniumbromid-Formoterol\\_2015-02-01-D-155\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2293/2015-07-16_AM-RL-XII_Aclidiniumbromid-Formoterol_2015-02-01-D-155_BAnz.pdf). [Zugriff: 28.09.2023].
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-319. Dupilumab als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung 2024.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V: (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). 2024. [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3454/DMP-A-RL\\_2023-11-16\\_iK-2024-07-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3454/DMP-A-RL_2023-11-16_iK-2024-07-01.pdf). [Zugriff: 08.07.2024].
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2024. [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO\\_2023-10-19\\_iK\\_2024-02-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf). [Zugriff: 24.04.2024].
17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2024 Report. 2024. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>. [Zugriff: 04.07.2024].
18. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, Kesten S, Liu D, Tashkin DP. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:653–61. doi:10.2147/COPD.S34186.
19. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, Mueller A, Metzendorf N, Tashkin DP. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir Med*. 2017;128:85–91. doi:10.1016/j.rmed.2017.04.013.
20. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20:1727–36. doi:10.1007/s11136-011-9903-x.
21. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Roflumilast Heumann 250 Mikrogramm Tabletten: Stand: Februar 2023. 2022. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). [Zugriff: 04.07.2024].
22. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Al M, Mólken MR. Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:435–44. doi:10.2147/COPD.S13826.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023. [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf). [Zugriff: 06.05.2024].

24. Jafari Andarian S, Olyaeemanesh A, Hosseini SA, Akbari Sari A, Firoozbakhsh S, Nouhi Jadesi M, Mobinizadeh M. The safety and effectiveness of the current treatment regimen with or without roflumilast in advanced COPD patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med J Islam Repub Iran*. 2016;30:332.
25. Janssen M, Pickard AS, Golicki D, Gudex C, Niewada M, Scalone L, et al. Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. *Qual Life Res*. 2013;22:1717–27. doi:10.1007/s11136-012-0322-4.
26. Jaroenpuntaruk V, Pongdee T. A Phase 3 Trial of Dupilumab for People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Elevated Peripheral Blood Eosinophil Counts. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12:1394–6. doi:10.1016/j.jaip.2024.02.008.
27. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991;85 Suppl B:25-31; discussion 33-7. doi:10.1016/s0954-6111(06)80166-6.
28. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:1321–7.
29. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ): Original English Version. 2003. <https://www.sgul.ac.uk/research/research-operations/research-administration/st-georges-respiratory-questionnaire/docs/Original-English-version.pdf>. [Zugriff: 29.01.2024].
30. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. COPD. 2005;2:75–9. doi:10.1081/copd-200050513.
31. Jones PW, Forde Y. St George's Respiratory Questionnaire Manual: Version 2.4. 2022. <https://www.sgul.ac.uk/research/research-operations/research-administration/st-georges-respiratory-questionnaire/docs/SGRQ-Manual-March-2022.pdf>. [Zugriff: 29.01.2024].
32. Kersul AL, Cosio BG. Biologics in COPD. *Open Respir Arch*. 2024;6:100306. doi:10.1016/j.opresp.2024.100306.
33. La Loge C de, Tugaut B, Fofana F, Lambert J, Hennig M, Tschiesner U, et al. Relationship Between FEV1 and Patient-Reported Outcomes Changes: Results of a Meta-Analysis of Randomized Trials in Stable COPD. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2016;3:519–38. doi:10.15326/jcopdf.3.2.2015.0152.
34. Leidy NK, Wilcox TK, Jones PW, Roberts L, Powers JH, Sethi S. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Reliability and validity of a patient-reported diary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:323–9. doi:10.1164/rccm.201005-0762OC.
35. Leidy NK, Sexton CC, Jones PW, Notte SM, Monz BU, Nelsen L, et al. Measuring respiratory symptoms in clinical trials of COPD: reliability and validity of a daily diary. *Thorax*. 2014;69:443–9. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-204428.
36. Leidy NK, Murray LT, Monz BU, Nelsen L, Goldman M, Jones PW, et al. Measuring respiratory symptoms of COPD: performance of the EXACT- Respiratory Symptoms Tool (E-RS) in three clinical trials. *Respir Res*. 2014;15:124. doi:10.1186/s12931-014-0124-z.

37. Leidy NK, Murray LT, Jones PW, Sethi S. Performance of the EXAcerbations of chronic pulmonary disease tool patient-reported outcome measure in three clinical trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:316–25. doi:10.1513/AnnalsATS.201309-305OC.
38. Leidy NK, Murray LT, Jones PW, Sethi S. Performance of the EXACT Patient-Reported Outcome (PRO) Measure in Three Clinical Trials of COPD: Online Supplement. 2014. [https://www.atsjournals.org/doi/suppl/10.1513/AnnalsATS.201309-305OC/suppl\\_file/leidy\\_data\\_supplement.pdf](https://www.atsjournals.org/doi/suppl/10.1513/AnnalsATS.201309-305OC/suppl_file/leidy_data_supplement.pdf). [Zugriff: 29.01.2024].
39. Leidy NK, Bushnell DM, Thach C, Hache C, Gutzwiller FS. Interpreting Evaluating Respiratory Symptoms(TM) in COPD Diary Scores in Clinical Trials: Terminology, Methods, and Recommendations. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2022;9:576–90. doi:10.15326/jcopdf.2022.0307.
40. Ludwig K, Graf von der Schulenburg, J-Matthias, Greiner W. German Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics.* 2018;36:663–74. doi:10.1007/s40273-018-0615-8.
41. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, Fabbri LM, Sethi S, Pizzichini E, et al. Determinants of Response to Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198:1268–78. doi:10.1164/rccm.201712-2493OC.
42. Sanofi Winthrop Industrie. Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC): Stand: Juni 2024. 2017. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163134/anx\\_163134\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628163134/anx_163134_de.pdf). [Zugriff: 04.07.2024].
43. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with Type 2 inflammation: (2018-001953-28). 2019. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001953-28>. [Zugriff: Zugriff: 01.07.2024].
44. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe COPD With Type 2 Inflammation (BOREAS): (NCT03930732). 2019. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03930732?term=NCT03930732&rank=1>. [Zugriff: Zugriff: 01.07.2024].
45. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). Pivotal study to assess the efficacy, safety and tolerability of dupilumab in patients with moderate-to-severe COPD with Type 2 inflammation (BOREAS) Scientific title: 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: (EUCTR2018-001953-28-SE). 2019. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001953-28-SE>. [Zugriff: Zugriff: 01.07.2024].

46. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate-to-severe COPD With Type 2 Inflammation BOREAS Scientific title: 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: (NCT03930732). 2019. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03930732>. [Zugriff: 01.07.2024].
47. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, 52-week Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Patients with Moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with Type 2 inflammation: (2018-001954-91). 2020. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001954-91>. [Zugriff: 01.07.2024].
48. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). 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: (PER-026-20). 2020. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-026-20>. [Zugriff: 01.07.2024].
49. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). Pivotal Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Moderate to Severe COPD With Type 2 Inflammation (NOTUS): (NCT04456673). 2020. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04456673?term=NCT04456673&rank=1>. [Zugriff: 01.07.2024].
50. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). Clinical Study Report Addendum: 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 (BOREAS) 2023.
51. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). Clinical Study Report: 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 (BOREAS) 2023.
52. Sanofi-Aventis Recherche & Développement (Sanofi). Clinical Study Report: 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 (NOTUS) 2023.



53. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med.* 2009;103:692–9. doi:10.1016/j.rmed.2008.12.005.
54. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax.* 2012;67:957–63.
55. Varricchi G, Poto R. Towards precision medicine in COPD: Targeting type 2 cytokines and alarmins. *Eur J Intern Med.* 2024;125:28–31. doi:10.1016/j.ejim.2024.05.011.
56. Wong SS-L, 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;94:451–5.
57. Zider AD, Wang X, Buhr RG, Sirichana W, Barjaktarevic IZ, Cooper CB. Reduced COPD Exacerbation Risk Correlates With Improved FEV1: A Meta-Regression Analysis. *Chest.* 2017;152:494–501. doi:10.1016/j.chest.2017.04.174.

**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):

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

<sup>21</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.07.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis 28.06.2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [56] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp dupilumab	7.761
2	dupixent.af.	260
3	dupilumab.af.	8.089
4	(REGN668 or REGN-668 or REGN 668).af.	38
5	(SAR231893 or SAR-231893 or SAR 231893).af.	29
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	8.104
7	exp chronic obstructive lung disease/	186.772
8	COPD.af.	120.676
9	(chronic adj3 obstructive adj3 pulmonary adj3 disease*).af.	98.365
10	(chronic* adj1 obstruct* adj3 (lung* or pulmon* or airway* or bronch*)).af.	202.072
11	7 or 8 or 9 or 10	220.803
12	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.369.154
13	6 and 11 and 12	56
14	remove duplicates from 13	56

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.07.2024	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 28.06.2024	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [56] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	dupilumab.af.	3.272
2	dupixent.af.	87
3	(REGN668 or REGN-668 or REGN 668).af.	7
4	(SAR231893 or SAR-231893 or SAR 231893).af.	4
5	1 or 2 or 3 or 4	3.279
6	Exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	69.790
7	(chronic* adj1 obstruct* adj3 (lung* or pulmon* or airway* or bronch*)).af.	88.815
8	6 or 7	104.251
9	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1.150.463
10	5 and 8 and 9	10
11	Remove duplicates from 10	10

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	01.07.2024	
<b>Zeitsegment</b>	Mai 2024	
<b>Suchfilter</b>	Es werden keine Suchfilter, z. B. für Studientypen, verwendet.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	dupilumab.af.	1.188
2	dupixent.af.	30
3	(REGN668 or REGN-668 or REGN 668).af.	60
4	(SAR231893 or SAR-231893 or SAR 231893).af.	58
5	1 or 2 or 3 or 4	1.201
6	Exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive	8.289
7	(chronic* adj1 obstruct* adj3 (lung* or pulmon* or airway* or bronch*)).af.	19.713
8	6 or 7	20.085
9	5 and 8	17
10	Remove duplicates from 9	16

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

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

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	Clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.07.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Condition or disease] dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668 OR dupixent [Other terms]
<b>Treffer</b>	<b>5</b>
<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.07.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease AND (dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668 OR dupixent)
<b>Treffer</b>	<b>3</b>
<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.07.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease AND (dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668 OR dupixent)
<b>Treffer</b>	<b>3</b>

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
26	Jaroenpuntaruk V, Pongdee T. <i>A Phase 3 Trial of Dupilumab for People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Elevated Peripheral Blood Eosinophil Counts</i> . <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> . 2024;12:1394–6. [26]	A7 – Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
32	Kersul AL, Cosio BG. <i>Biologics in COPD</i> . <i>Open Respir Arch</i> . 2024;6:100306. [32]	A7 – Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
53	Varricchi G, Poto R. <i>Towards precision medicine in COPD: Targeting type 2 cytokines and alarmins</i> . <i>Eur J Intern Med</i> . 2024;125:28–31. [55]	A7 – Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.



#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nr.	Studienbezeichnung	Studienbeschreibung	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
1	NCT05792592	<i>Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS (2023): Small Airways Disease (SAD) in Severe Asthma as a Novel Endpoint and Distinct Target for Biological Therapy. Small Airways Disease (SAD) in Severe Asthma as a Novel Endpoint and Distinct Target for Biological Therapy (SASAB Study). [Zugriff: 01.07.2024] <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05792592">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05792592</a></i>	A1 - Population
2	NCT04998604 / 2021-000829-27	<i>Sanofi (2024): A Randomized, Double-blind, Head-to-head Comparison of Dupilumab Versus Omalizumab in Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP) and Comorbid Asthma Patients. [Zugriff: 01.07.2024] <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04998604">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04998604</a></i>	A1 - Population
3	NCT05270278	<i>Value Outcomes Ltd. (2024): Characteristics of Type 2-High Inflammatory Endotype of Asthma Using New Biomarkers From Peripheral Blood and Exhaled Air and Its Effect on the Outcome of Therapy. [Zugriff: 01.07.2024] <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05270278">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05270278</a></i>	A1 - Population
<b>EU-CTR</b>			
4	2013-000116-14	<i>ALMIRALL, S. A., Research and Development (R&amp;D) Centre (0): 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 S... [Zugriff: 01.07.2024] <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000116-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000116-14</a></i>	A2 - Intervention

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-122 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-122 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BOREAS (EFC15804)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Fragestellung:</u> Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD mit Typ-2-Inflammation.</p> <p><u>Primäres Ziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von 300 mg Dupilumab Q2W bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer COPD anhand der annualisierten Rate akuter mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen (AECOPD).</li> </ul> <p><u>Sekundäre Hauptziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Wirkung von 300 mg Dupilumab Q2W auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FEV<sub>1</sub> vor der Bronchodilatation im Verlauf von 12 Wochen im Vergleich zu Placebo</li> <li>○ Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Veränderung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert des SGRQ</li> <li>○ FEV<sub>1</sub> vor der Bronchodilatation im Verlauf von 52 Wochen im Vergleich zu Placebo</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Weitere sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Wirkung von 300 mg Dupilumab Q2W auf die Lungenfunktion</li> <li>• Beurteilung der Wirkung von Dupilumab auf mittelschwere und schwere COPD-Exazerbationen</li> </ul> <p><u>Sicherheit und Immunogenität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit</li> <li>• Beurteilung der systemischen Exposition von Dupilumab und Inzidenz von <i>Anti-drug-Antibodies</i> (ADA)</li> </ul> <p><u>Explorative Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Serumkonzentration von Dupilumab im Zeitverlauf</li> <li>• Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Biomarkern und Ansprechen auf die Behandlung</li> <li>• Beurteilung der Wirkung von Dupilumab auf FEV<sub>1</sub> und FVC im Vergleich zu Placebo</li> <li>• Beurteilung der Wirkung von Dupilumab auf die annualisierte Rate mittelschwerer und schwerer COPD-Exazerbationen anhand des EXACT im Vergleich zu Placebo</li> <li>• Beurteilung der Wirkung von Dupilumab bei Behandlungsversagen mit der Notwendigkeit, die Hintergrundmediation zu ändern, im Vergleich zu Placebo.</li> </ul> <p><u>Hypothese:</u> Null-Hypothese (H0): Es gibt keinen Behandlungsunterschied zwischen dem Dupilumab-Dosisregime und Placebo hinsichtlich der annualisierten Rate der COPD-Exazerbationen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Alternativ-Hypothese (H1): Es gibt einen Behandlungsunterschied zwischen dem Dupilumab-Dosisregime und Placebo hinsichtlich der annualisierten Rate der AECOPD.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 52-wöchige pivotale Phase-III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen Zuteilungsverhältnis 1:1 (Dupilumab:Placebo)
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt wurden 8 Amendments zum Original-Studienprotokoll vom 07. November 2018 erstellt, von denen 4 vor Einschluss des ersten Patienten verabschiedet wurden. Entsprechend gab es 4 Amendments nach Studienbeginn. Nachfolgend werden die wichtigsten Änderungen zusammengefasst: <u>Amendment 05 (14.08.2019):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Möglichkeit zur Selbstverabreichung der Studienmedikation durch den Patienten ab Woche 10 - Korrektur</li> </ul> <u>Amendment 06 (17.09.2019):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine relevanten Änderungen der Methodik</li> </ul> <u>Amendment 07 (06.12.2019):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Begrenzung der Aufnahme aktiver Raucher auf 30 % - Konsistenz mit anderen großen RCT, Indikation COPD</li> </ul> <u>Amendment 08 (29.09.2020):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ersetzen der Visiten 7, 8, 10, 11,13, 15, 17 und 18 im Zentrum durch Telefonkontakte – Reduzierung der Belastung der Patienten durch Zentrumsbesuche</li> <li>• Für Patientinnen mit komplettierter Behandlungsphase: Ergänzung der Möglichkeit, Schwangerschaftstests im Urin zwischen den Zentrumsbesuchen monatlich zu Hause mittels Teststreifen durchzuführen – Update</li> <li>• Für Patientinnen mit Behandlungsabbruch: Ergänzung von Schwangerschaftstests im Urin zu den Wochen 4, 8, 16, 20, 28, 32, 40, 44 und 48; Ergänzung der Möglichkeit, Schwangerschaftstests im Urin zwischen den Zentrumsbesuchen monatlich zu Hause mittels Teststreifen durchzuführen – Update</li> <li>• Änderung der Möglichkeit zur Selbstverabreichung der Studienmedikation durch den Patienten nach mindestens 1 vom Prüfarzt überwachten Injektion sowie nach abgeschlossener und dokumentierter Schulung – Anpassung an zugelassenes Anwendungsgebiet</li> <li>• Streichen der Pharmakokinetik-Erhebung zum Studienende bei Patienten nach Behandlungsabbruch – Korrektur</li> <li>• Streichen von FEV<sub>1</sub> zu den Wochen 16, 20, 28 und 48 sowie des FEF zu den Wochen 16 und 28 – Ersetzen der Visiten im Zentrum durch Telefonkontakte</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung von vorübergehendem zu dauerhaftem Behandlungsabbruch bei mehr als drei ausgelassenen Dosierungen der Studienmedikation</li> <li>• Ergänzung von Konjunktivitis, Blepharitis und Keratitis zu den UE von besonderem Interesse – Abgleich der Sicherheitsbeurteilung bzgl. Augenerkrankungen mit der aktuellen Produktinformation</li> <li>• Ergänzung der Erhebung von Informationen männlicher Studienteilnehmer, deren Partnerin schwanger wird</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 40</math> bis <math>\leq 80</math> Jahre zum Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung</li> <li>• Ärztliche Diagnose einer COPD mit den folgenden Kriterien zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aktiver oder ehemaliger Raucher mit <math>\geq 10</math> Packungsjahren in der Anamnese</li> <li>○ Mittelschwere bis schwere COPD (<math>FEV_1/FVC</math>-Verhältnis nach Bronchodilatation <math>&lt; 0,70</math> und prognostizierte prozentuale <math>FEV_1</math> nach Bronchodilatation <math>&gt; 30\%</math> und <math>\leq 70\%</math>)</li> <li>○ <i>Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale</i> Grad <math>\geq 2</math></li> <li>○ Patientenberichtete Vorgeschichte von Zeichen und Symptomen einer chronischen Bronchitis (chronischer produktiver Husten) während 3 Monaten im Jahr vor <i>Screening</i> ohne andere bekannte Gründe für den chronischen Husten</li> <li>○ Dokumentierte Vorgeschichte eines hohen Exazerbationsrisikos, definiert als <math>\geq 2</math> mittelschwere* oder <math>\geq 1</math> schwere* Exazerbationen innerhalb des Jahres vor Studieneinschluss Mindestens eine Exazerbation sollte während Behandlung mit einem ICS, sofern angebracht, LAMA und LABA aufgetreten sein. * Mittelschwere Exazerbationen werden vom Prüfarzt erfasst und als AECOPD definiert, die entweder systemische Corticosteroide (intramuskulär, intravenös oder oral) und/oder Antibiotika erfordern. Eine der beiden erforderlichen mittelschweren Exazerbationen muss den Einsatz von systemischen Corticosteroiden erfordern. ** Schwere Exazerbationen werden vom Prüfarzt erfasst und als AECOPD definiert, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Beobachtung von mehr als 24 Stunden in der Notaufnahme/ambulanten Einrichtung erfordert.</li> </ul> </li> <li>• Dreifach-Therapie (ICS + LABA + LAMA) in den letzten 3 Monaten vor der Randomisierung mit einer stabilen Medikamentendosis seit <math>\geq 1</math> Monat vor Visite 1: (Zweifach-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapie: LABA + LAMA erlaubt, wenn ICS nicht angebracht ist)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidenz einer Typ-2-Inflammation: Zellzahl der Eosinophilen im Blut <math>\geq 300/\mu\text{l}</math> zu Visite 1 (<i>Screening</i>)</li> <li>• <i>Body Mass Index</i> (BMI) <math>\geq 16 \text{ kg/m}^2</math></li> <li>• Männer und Frauen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Verwendung von Kontrazeptiva durch Frauen sollte im Einklang mit den örtlichen Vorschriften über die Methoden der Empfängnisverhütung für Teilnehmer klinischer Studien stehen. Frauen waren für die Studienteilnahme geeignet, sofern sie nicht schwanger und nicht stillend und entweder nicht mehr gebärfähig oder, sofern sie gebärfähig waren, durch eine hochwirksame Kontrazeptionsmethode während der Behandlungsphase und über mindestens 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation geschützt waren (Ein negativer Schwangerschaftstest im Serum (humanes Choriongonadotropin) zu Visite 1 oder Urin zu Visite 2 musste verfügbar sein.)</li> </ul> </li> <li>• Fähigkeit, schriftlich in die Studienteilnahme einzuwilligen, und die in der Einwilligungserklärung und dem Studienprotokoll enthaltenen Anforderungen und Einschränkungen einzuhalten</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• COPD-Diagnose weniger als 12 Monate vor der Randomisierung</li> <li>• Aktuelle Asthma-Diagnose oder Asthma in der Vorgeschichte entsprechend den Leitlinien der <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA) von 2018 oder anderen akzeptierten Leitlinien</li> <li>• Signifikante Lungenerkrankung außer COPD (z. B., Lungenfibrose, Sarkoidose, interstitielle Lungenerkrankung, pulmonale Hypertonie, Bronchiektase, Churg-Strauss-Syndrom usw.) oder andere diagnostizierte Lungen- oder systemische Erkrankung, assoziiert mit erhöhter Eosinophilenzahl im peripheren Blut</li> <li>• Cor pulmonale, Evidenz eines Rechtsherzversagens</li> <li>• Sauerstoffbehandlung für mehr als 12 Stunden pro Tag</li> <li>• Hyperkapnie mit Bedarf einer druckkontrollierten Beatmung (<i>Bi-level Positive Airway Pressure</i>, BiPAP)</li> <li>• AECOPD innerhalb von 4 Wochen vor oder während der <i>Screening</i>-Periode</li> <li>• Atemwegsinfekt innerhalb von 4 Wochen vor <i>Screening</i> oder während der <i>Screening</i>-Periode</li> <li>• Vorgeschichte einer oder geplante Pneumektomie oder chirurgische Lungenvolumenreduktion; Teilnahme an der akuten Phase eines pulmonalen Rehabilitationsprogramms mit Beginn <math>&lt; 4</math> Wochen vor <i>Screening</i> (Hinweis: Patienten in der Erhaltungsphase eines Rehabilitationsprogramms können eingeschlossen werden)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels</li> <li>• Unfähigkeit, die Studienprozeduren zu befolgen (z. B. aufgrund von Sprachproblemen oder psychischen Störungen) oder unfähig, einen Fragebogen zu lesen, zu verstehen und auszufüllen oder ein elektronisches Tagebuch ohne Hilfe zu benutzen</li> <li>• Anti-Immunglobulin (Ig) E-Behandlung (Omalizumab) innerhalb von 130 Tagen vor Visite 1 oder jede andere biologische Therapie (einschließlich Anti-Interleukin 5 monoklonalen Antikörpern) oder Immunsuppressiva zur Behandlung entzündlicher oder Autoimmunerkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankung, primäre biliäre Zirrhose, systemischer Lupus Erythematodes, multiple Sklerose usw.) sowie andere Erkrankungen innerhalb von 2 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Visite 1, je nachdem, welcher Zeitraum länger war</li> <li>• Gebrauch einer anderen Prüfmedikation (kleine Moleküle sowie monoklonale Antikörper) innerhalb von weniger als 6 Monaten vor Visite 1; für andere Prüfmedikation (kein Antikörper) weniger als 30 Tage vor Visite 1</li> <li>• Vorgeschichte einer systemischen Hypersensitivität oder Anaphylaxie gegenüber jeglicher biologischen Therapie, einschließlich aller Hilfsstoffe</li> <li>• Erhalt von als Begleitmedikation verbotener Medikation oder Therapie</li> <li>• Patient war Prüfarzt, Co-Prüfarzt, Forschungsassistent, Pharmazeut, Studienkoordinator, anderes Mitglied des Studienteams oder dessen Angehöriger, unmittelbar involviert in die Studiendurchführung</li> <li>• Klinisch signifikant abnormes Elektrokardiogramm bei Randomisierung, dass nach Einschätzung des Prüfarztes die Studiendurchführung beeinflussen könnte; z. B. verlängertes QTc-Intervall (&gt; 450 msec für Männer, &gt; 470 msec für Frauen, Korrektur nach Fridericia)</li> <li>• Vorgeschichte einer klinisch signifikanten renalen, hepatischen, kardiovaskulären, metabolischen, neurologischen, hämatologischen, ophthalmologischen, respiratorischen (andere als COPD), gastrointestinalen, zerebrovaskulären Erkrankung/Situation, Störung aufgrund von Substanz- und/oder Alkoholmissbrauch oder aktive oder Vorgeschichte einer malignen Erkrankung, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen (ausgenommen erfolgreich behandeltes Zervix-Karzinom in situ, nicht metastasiertes Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut) innerhalb von 5 Jahren vor <i>Baseline</i> oder andere Erkrankungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen würden</li> <li>• Aktive Tuberkulose, nicht-tuberkulöse mykobakterielle Infektion, latente unbehandelte Tuberkulose oder</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vorgeschichte einer unvollständig behandelten Tuberkulose, es sei denn, der Patient wurde gemäß detaillierter Dokumentation eines Spezialisten adäquat behandelt und nach dem medizinischen Urteil des Prüfarztes und/oder des Spezialisten für Infektionskrankheiten die Behandlung mit einem biologischen Wirkstoff beginnen kann</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akuter Myokardinfarkt innerhalb von weniger als 6 Monaten vor der <i>Screening</i>-Visite</li> <li>• Transitorische ischämische Attacke (TIA) oder Schlaganfall innerhalb von weniger als 6 Monaten vor der <i>Screening</i>-Visite</li> <li>• Hospitalisation aufgrund eines kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignisses innerhalb von weniger als 6 Monaten vor der <i>Screening</i>-Visite</li> <li>• Herzinsuffizienz Stadium III oder IV der <i>New York Heart Association</i> (NYHA)</li> <li>• Herzmedikation in nicht stabiler Dosierung während der letzten 6 Monate, z. B., Antiarrhythmika, Antihypertensiva, Antidiuretika usw. Dosismodifikation von Cholesterinsenkern und Antikoagulanzen sind erlaubt</li> <li>• Herzrhythmusstörungen, einschließlich paroxysmale (z. B. intermittierendem) Vorhofflimmern. Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, das durch kontinuierliches Vorhofflimmern über mindestens 6 Monate definiert ist und mit einer Strategie zur Frequenzkontrolle (d. h. selektive Betablocker, Kalziumantagonisten, Schrittmacher-Implantation, Digoxin oder Ablationstherapie) kontrolliert wird und stabiler angemessener Antikoagulation über mindestens 6 Monate können für den Einschluss in die Studie in Betracht gezogen werden</li> <li>• Instabile ischämische Herzkrankheit oder andere relevante Herzerkrankung, z. B., Lungenembolie, tiefe Venenthrombose innerhalb von maximal 6 Monaten nach Aufnahme in die Studie, die nach Ansicht des Prüfarztes ein Risiko für den Patienten darstellen oder das Studienergebnis negativ beeinflussen können</li> <li>• Weniger als 80 % <i>Compliance</i> der <i>Controller</i>-Behandlung während <i>Screening</i></li> <li>• Vorheriger Dupilumab-Gebrauch</li> <li>• Frauen, die lactieren, stillen oder schwanger sind.</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter (Frauen vor der Menopause, die biologisch in der Lage sind, schwanger zu werden), die: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ keinen bestätigten negativen Beta-hCG-Serumtest bei Visite 1 oder keinen negativen Urin-Schwangerschaftstest bei Visite 2 haben</li> <li>○ nicht bereit sind, während der gesamten Studiendauer eine der akzeptablen Formen der hochwirksamen Kontrazeption anzuwenden</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• postmenopausale Frauen (definiert als mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate ohne Menstruation) müssen keine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden</li> <li>• Diagnostizierte aktive Parasiteninfektion (Helminthen), vermutete oder hohes Risiko einer Parasiteninfektion, sofern klinische und (falls notwendig) Laboruntersuchungen eine aktive Infektion vor der Randomisierung nicht ausgeschlossen haben</li> <li>• Anamnese einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder positive HIV 1/2-Serologie bei der Visite 1</li> <li>• Bekannte oder vermutete Immunschwäche, einschließlich invasiver opportunistischer Infektionen in der Vorgeschichte (z. B. Histoplasmose, Listeriose, Kokzidioidomykose, Pneumozystose und Aspergillose) trotz Abklingen der Infektion oder anderweitig wiederkehrende Infektionen von ungewöhnlicher Häufigkeit oder längerer Dauer, die nach dem Urteil des Prüfarztes auf einen immungeschwächten Status hindeuten</li> <li>• Evidenz einer akuten oder chronischen Infektion mit Behandlungsbedarf mit Antibiotika, Virostatika, Antimykotika, Antiparasitika oder Antiprotozoika innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1, signifikante Virusinfektionen ohne Behandlung mit Virostatika innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 (z. B. Influenza, die nur symptomatisch behandelt wird)</li> <li>• Abgeschwächte Lebendimpfstoffe innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 oder geplante abgeschwächte Lebendimpfstoffe während der Studie</li> <li>• Folgende Testergebnisse zu <i>Screening</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Positives (oder unbestimmtes) Hepatitis-B-Oberflächenantigen (<i>Hepatitis-B surface Antigen</i>, HBsAg) oder</li> <li>○ Positiver IgM Hepatitis-B-Core-Antikörper (HBcAb) oder</li> <li>○ Positiver Gesamt HBcAb, bestätigt durch positive Hepatitis-B-Virus (HBV) - Desoxyribonukleinsäure (DNS) oder</li> <li>○ Positive Hepatitis-C-Virus-Antikörper (HCVAb), bestätigt durch positive HCV-Ribonucleinsäure (RNS)</li> </ul> </li> <li>• Klinisch signifikante Labortests zu <i>Screening</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alanin-Aminotransferase (ALT) &gt; 3 x ULN</li> <li>○ Hämoglobin &lt; 10 g/100 ml (Männer) und &lt; 9 g/100 ml (Frauen)</li> <li>○ Thrombozyten &lt; 100.000/mm<sup>3</sup></li> <li>○ Kreatinin ≥ 150 µmol/l</li> </ul> </li> <li>• Makrolid-Behandlung (z. B. Azithromycin), sofern nicht stabil seit mehr als 12 Monaten</li> <li>• Rücknahme der Einwilligungserklärung vor Studienstart/Randomisierung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Trotz <i>Screening</i> eines Patienten, Beendigung von Rekrutierung/Randomisierung auf Studienebene</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war Sanofi Recherche &amp; Développement, Frankreich.</p> <p>Die Studie wurde an 275 Zentren in 24 Ländern (Argentinien, Bulgarien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Südkorea, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn und Vereinigte Staaten von Amerika) durchgeführt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Dupilumab:</u> Die Patienten erhielten 300 mg Dupilumab s. c. Q2W (<math>\pm</math> 3 Tage) für 52 Wochen.</p> <p><u>Placebo:</u> Die Patienten erhielten Placebo zu Dupilumab s. c. Q2W (<math>\pm</math> 3 Tage) für 52 Wochen.</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>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Annualisierte Rate an mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbationen während der 52-wöchigen Behandlung im Vergleich zu Placebo.</li> </ul> <p><b>Mittelschwere Exazerbationen</b> wurden vom Prüfarzt dokumentiert und definiert als AECOPD, die eine Behandlung entweder mit systemischen Corticosteroiden (intramuskulär, intravenös oder oral) und/oder Antibiotika erforderte.</p> <p><b>Schwere Exazerbationen</b> wurden vom Prüfarzt dokumentiert und definiert als AECOPD, die eine Hospitalisierung oder Überwachung für &gt; 24 Stunden auf einer Intensivstation erforderte oder zum Tode führte.</p> <p>Zwei Ereignisse, sowohl mittelschwere als auch schwere Ereignisse, wurden als voneinander verschieden betrachtet, wenn sie mindestens 14 Tage auseinander lagen.</p> <p><u>Sekundäre Hauptzielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung des FEV<sub>1</sub> vor der Bronchodilatation von <i>Baseline</i> zu Woche 12 im Vergleich zu Placebo</li> <li>Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores von <i>Baseline</i> zu Woche 52 im Vergleich zu Placebo</li> <li>Anteil der Patienten mit SGRQ-Verbesserung um <math>\geq</math> 4 Punkte zu Woche 52</li> <li>Veränderung des FEV<sub>1</sub> vor der Bronchodilatation von <i>Baseline</i> zu Woche 52 im Vergleich zu Placebo</li> </ul> <p><u>Weitere sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung des FEV<sub>1</sub> vor der Bronchodilatation von <i>Baseline</i> zu den Wochen 2, 4, 8, 24, 36 und 44 im Vergleich zu Placebo</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des FEV<sub>1</sub> nach der Bronchodilatation von <i>Baseline</i> zu den Wochen 2, 4, 8, 24, 36 und 52 im Vergleich zu Placebo</li> <li>• Veränderung des FEF um 25-75 % von <i>Baseline</i> zu den Wochen 2, 4, 8, 12, 24, 36, 44 und 52</li> <li>• Annualisierte Rate an schweren COPD-Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen im Vergleich zu Placebo</li> <li>• Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbation während der 52 Behandlungswochen im Vergleich zu Placebo</li> </ul> <p><u>Sicherheit und Immunogenität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE während Behandlung</li> <li>• Potenziell klinisch signifikante Laborabweichungen in Hämatologie, Biochemie und Urinanalyse</li> <li>• ADA gegen Dupilumab</li> </ul> <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funktionelle Dupilumab-Serumkonzentration und Pharmakokinetik-Profil <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pharmakodynamisches Ansprechen ausgewählter Biomarker</li> <li>○ <i>Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine</i> (PARC)</li> <li>○ Eotaxin-3</li> <li>○ FeNO (Postbronchodilatator)</li> <li>○ Total IgE</li> <li>○ Fibrinogen</li> </ul> </li> <li>• Prädiktive Wirkung ausgewählter Biomarker auf das Ansprechen der Behandlung <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Annualisierter Lungenfunktionsverlust anhand einer FEV<sub>1</sub>-Neigungsanalyse</li> <li>○ Veränderung der FVC von <i>Baseline</i> zu den Wochen 12, 24 und 52</li> <li>○ Bewertung der klinischen Atembeschwerden der COPD anhand der E-RS: COPD des EXACT</li> <li>○ Annualisierte Rate an COPD-Exazerbationen anhand des EXACT während 52 Wochen</li> <li>○ Anstieg der Anzahl an <i>Controllern</i> nach Exazerbation</li> <li>○ Anstieg der täglichen Gesamtdosis der <i>Controller</i> nach Exazerbation</li> </ul> </li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Es gab zwei Änderungen der Zielkriterien gemäß Protokoll-Amendment 08 vom 29. September 2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrektur der COPD-Exazerbationen anhand des EXACT von „annualisierte Rate an mittelschweren und schweren COPD-Exazerbationen anhand des EXACT während 52 Wochen“ zu „annualisierte Rate an COPD-Exazerbationen anhand des EXACT während 52 Wochen“</li> <li>• Streichen der Erfassung von FEV<sub>1</sub> in den Wochen 16, 20, 28 und 48 und des FEF in den Wochen 16 und 28 aufgrund des</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Ersetzen der entsprechenden Studienvisiten im Prüfzentrum durch Telefonkontakte.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde auf 924 randomisierte Patienten festgelegt. Unter der Voraussetzung einer negativen binomialen Verteilung der Anzahl an Exazerbationen mit einem Dispersionsparameter von 1, einer annualisierten Rate an Exazerbationen im Placebo-Arm von 1,5, einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 0,95 Jahren und einem Randomisierungsverhältnis von 1:1, liegt die Power bei einer Fallzahl von 924 randomisierten Patienten (462 pro Studienarm) bei 90 %, um eine Reduktion des relativen Risikos um 25 % (d. h., eine annualisierte Rate von 1,125 im Dupilumab-Arm) der annualisierten Rate an mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,049$ aufzuzeigen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war eine Zwischenanalyse in Form einer nicht bindenden <i>Futility</i> -Analyse nach Abschluss der Studienvisite zu Woche 12 der ersten 408 randomisierten Patienten geplant.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral mit Hilfe von <i>Interactive Voice Response System / Interactive Web Response System</i> (IVRS/IWRS).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 1:1 einer der beiden Behandlungsgruppen (Dupilumab bzw. Placebo) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ländern und hoch dosiertem ICS (ja, nein) zu <i>Baseline</i> . Die Aufnahme von aktiven Rauchern in die Studie wurde auf 30 % begrenzt.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Behandlungsfolge war weder für den Patienten noch für das Studienpersonal vorhersehbar, da die Nummer der Studienmedikations-Kits den Prüfarzten zu Randomisierung und den nachfolgenden Studienvisiten vom IVRS/IWRS übermittelt wurde.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste der Studienmedikationen wurde zentral vom Sponsor der Studie (Sanofi) erstellt. Das IVRS/IWRS generierte die Randomisierungsliste der Patienten, anhand derer die Studienmedikation den Patienten zugeteilt wurde.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Sowohl Prüfärzte und weiteres Studienpersonal als auch Patienten waren bzgl. Verabreichung von Dupilumab oder Placebo verblindet. Die Prüfärzte hatten ausschließlich in medizinischen Notfallsituationen Zugriff auf die <i>Random-Codes</i> der Studienmedikation.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Dupilumab und das zugehörige Placebo waren nicht unterscheidbar. Die Kits wurden in gleich aussehenden vorgefüllten Glasspritzen zur Verfügung gestellt.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basierte auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst. Zur Bewertung der Sicherheitsparameter wurde die Sicherheitspopulation berücksichtigt, die alle Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis oder Teildosis der Studienmedikation erhielten. <u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbationen während der 52-wöchigen Behandlung wurde für die ITT-Population, die alle randomisierten Patienten umfasste, anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells analysiert. Das Modell umfasste die Gesamtzahl an Ereignissen als Hauptvariable mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus beim <i>Screening</i>, Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> und Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie als Kovariaten. Als <i>Offset-Variable</i> wird die log-transformierte Beobachtungsdauer verwendet. Die geschätzte annualisierte Ereignisrate für jede Behandlungsgruppe mit zugehörigem zweiseitigen 95 %-KI wurde berechnet. Das Verhältnis der Ereignisrate im Dupilumab-Arm gegenüber Placebo wurde mit zugehörigem zweiseitigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Veränderung des FEV<sub>1</sub> vor Bronchodilatation zu den Wochen 12 und 52 sowie zu anderen Zeitpunkten im Studienverlauf wurde anhand eines MMRM analysiert. Es wurden der LS-MW sowie die LS MWD mit 95 %-KI und p-Werten bestimmt.</li> <li>• Auch die Analyse der Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores von <i>Baseline</i> zu Woche 52 erfolgte anhand eines MMRM.</li> <li>• Der Anteil der Patienten mit SGRQ-Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte zu Woche 52 wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells analysiert.</li> <li>• Zur Analyse der Veränderung des FEV<sub>1</sub> nach der Bronchodilatation und des FEF wurde ebenfalls ein MMRM herangezogen.</li> <li>• Die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbation während der 52-wöchigen Behandlung wurde durch eine Cox-Regression nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</li> <li>• Die Analyse der annualisierten Rate der schweren COPD-Exazerbationen während der 52-wöchigen Behandlung folgte demselben statistischen Verfahren wie die Analyse des primären Endpunkts.</li> </ul> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <p>Die Analyse der Sicherheitsendpunkte erfolgte in erster Linie deskriptiv.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p>Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts wurden für folgende vorab definierte Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altersgruppe (<math>&lt; 65, \geq 65</math> Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Region (Asien, Lateinamerika, Osteuropa, westliche Länder)</li> <li>• Territorium (Nordamerika, EU, <i>Rest of World</i> (ROW))</li> <li>• Abstammung (kaukasisch/weiß, schwarz/afrikanischer Herkunft, asiatisch/orientalisch, andere)</li> <li>• Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch)</li> <li>• Gewicht zu <i>Baseline</i> (<math>&lt; 70, \geq 70</math> und <math>&lt; 90, \geq 90</math> kg; <math>&lt; 60, \geq 60</math> kg)</li> <li>• BMI zu <i>Baseline</i> (<math>&lt; 25, \geq 25</math> und <math>&lt; 30, \geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Hohe ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> (ja, nein)</li> <li>• Raucherstatus zu <i>Screening</i> (aktiver Raucher, ehemaliger Raucher)</li> <li>• Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (<math>\leq 2, 3, \geq 4</math>)</li> <li>• Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (<math>0, 1, \geq 2</math>)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prognostizierte prozentuale FEV<sub>1</sub> nach Bronchodilatation zu <i>Baseline</i> (&lt; 50 %, ≥ 50 %)</li> <li>• FEV<sub>1</sub> vor Bronchodilatation zu <i>Baseline</i> (&lt; Median, ≥ Median)</li> <li>• FEV<sub>1</sub>-Reversibilität zu <i>Baseline</i> (&lt; 12 %, ≥ 12 %; &lt; Median, ≥ Median)</li> <li>• Ausgangswert des FeNO (&lt; 20, ≥ 20 ppb)</li> <li>• Eotaxin-3 zu <i>Baseline</i> (&lt; Median, ≥ Median)</li> <li>• IgE zu <i>Baseline</i> (&lt; 100, ≥ 100 IU/ml)</li> <li>• PARC zu <i>Baseline</i> (&lt; Median, ≥ Median)</li> <li>• Fibrinogen zu <i>Baseline</i> (&lt; 350, ≥ 350 mg/dl)</li> <li>• mMRC zu <i>Baseline</i> (&lt; Median, ≥ Median)</li> <li>• Maximale Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i> (≥ 0,3 und &lt; 0,5, ≥ 0,5 Giga/l)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-174 im Anschluss an diese Tabelle.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Dupilumab a) n = 468 b) n = 468 c) n = 468  Placebo a) n = 471 b) n = 471 c) n = 471
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Dupilumab Behandlung abgebrochen (n = 42) <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE n = 14</li> <li>• Fehlende Wirksamkeit n = 0</li> <li>• Krankheitsprogression n = 1</li> <li>• Mangelnde <i>Compliance</i> n = 2</li> <li>• Patientenentscheidung n = 22</li> <li>• Anderer Grund n = 3</li> </ul> Placebo Behandlung abgebrochen (n = 54) <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE n = 15</li> <li>• Fehlende Wirksamkeit n = 1</li> <li>• Krankheitsprogression n = 1</li> <li>• Mangelnde <i>Compliance</i> n = 2</li> <li>• Patientenentscheidung n = 28</li> <li>• Anderer Grund n = 7</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	

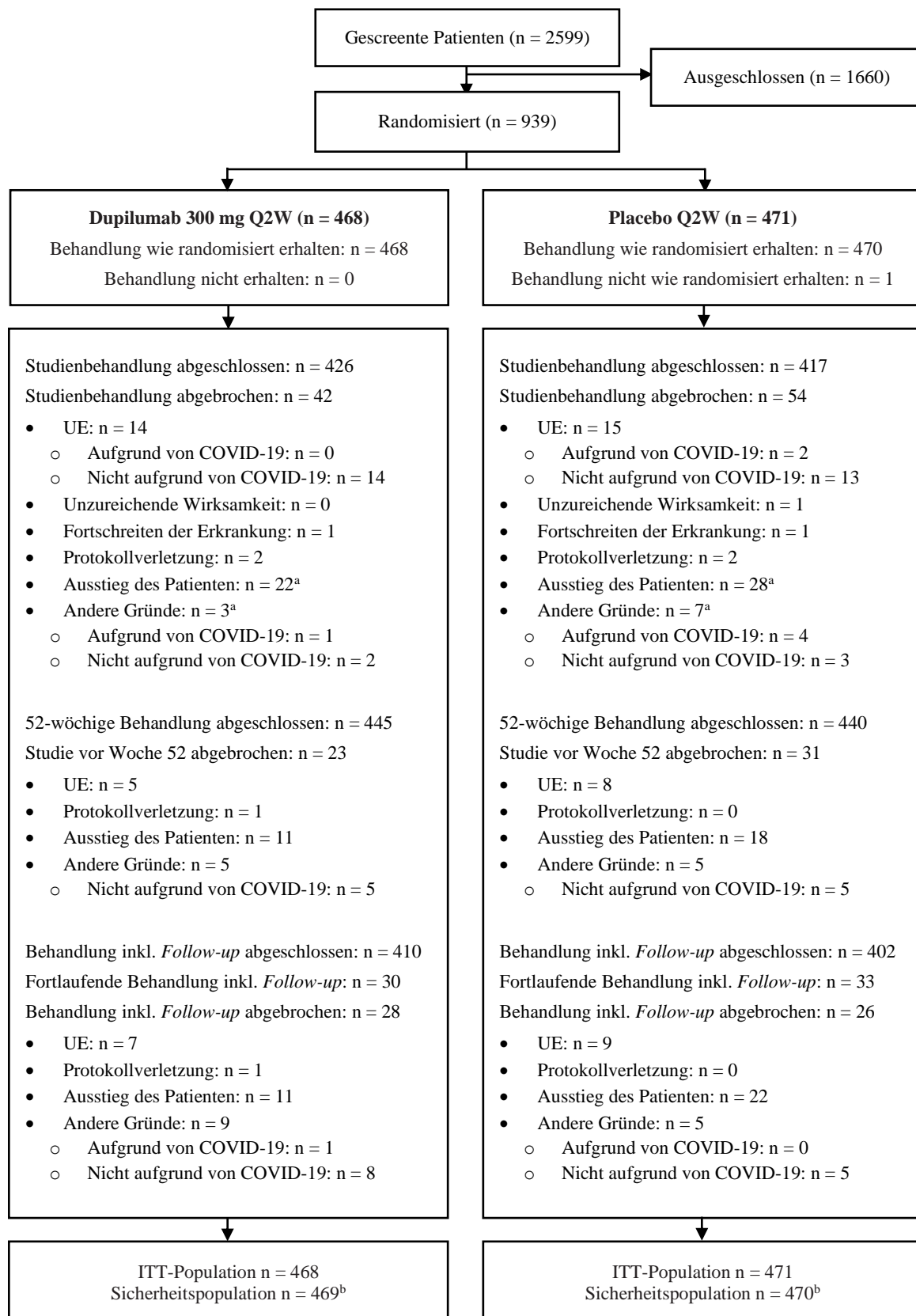


Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Einschluss des ersten Patienten: 09.05.2019</p> <p>Behandlungsende des letzten Patienten: 08.02.2023</p> <p>Datenschnitt (Finale Analyse): 08.02.2023</p> <p>Datenschnitt (Addendum): 02.05.2023</p> <p>Datum des Studienberichts: 08.08.2023</p> <p>Datum des Addendums zum Studienbericht: 26.10.2023</p> <p>Die gesamte Studiendauer beträgt für die einzelnen Patienten etwa 68 Wochen. Dazu zählen eine 4-wöchige (<math>\pm</math> 1 Woche) <i>Screening</i>-Phase, eine 52-wöchige (<math>\pm</math> 3 Tage) doppelblinde Behandlungsphase und eine 12-wöchige (<math>\pm</math> 5 Tage) Nachbeobachtungsphase.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant im Mai 2023 beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ADA: *Anti-drug-Antibody*; AECOPD: Akut exazerbierte COPD; ALT: Alanin-Aminotransferase; BiPAP: *Bi-level Positive Airway Pressure*; BMI: *Body Mass Index*; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; DNS: Desoxyribonukleinsäure; E-RS: *Evaluating Respiratory Symptoms in COPD*; EXACT: *Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool*; FEF: Forcierter expiratorischer Fluss; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV<sub>1</sub>: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FVC: Forcierte Vitalkapazität; GINA: *Global Initiative for Asthma*; HBcAb: Hepatitis-B-Core-Antikörper; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCVAb: Hepatitis-C-Virus-Antikörper; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ICS: Inhalatives Corticosteroid; Ig: Immunglobulin; ITT: *Intention-to-treat*; IVRS/IWRS: *Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System*; KI: Konfidenzintervall; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; LS-MW: *Least Square Mittelwert*; LS MWD: *Least Square Mittelwertdifferenz*; mMRC: *Modified Medical Research Council*; MMRM: *Mixed Model for Repeated Measures*; NYHA: *New York Heart Association*; PARC: *Pulmonary and Activation-regulated Chemokine*; Q2W: Zweiwöchentliche Gabe; RNS: Ribonukleinsäure; ROW: Rest der Welt; s. c.: Subkutan; SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*; TIA: Transitorische ischämische Attacke; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: *Upper Limit of Normal*

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



a: Keiner der anderen Gründe für den dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung hatte die Sicherheit als Ursache.

b: Ein Patient, der der Placebo-Gruppe zugeteilt wurde, erhielt versehentlich eine Einzeldosis Dupilumab am Tag 40 und wurde für die Sicherheitsanalysen in die Dupilumab-Gruppe aufgenommen.

Abbildung 4-174: CONSORT Flow Chart für die Studie BOREAS

Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NOTUS (EFC15805)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Fragestellung:</u> Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Dupilumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD mit Typ-2-Inflammation.</p> <p><u>Primäres Ziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von 300 mg Dupilumab Q2W bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer COPD anhand der annualisierten Rate akuter mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen (AECOPD).</li> </ul> <p><u>Sekundäre Hauptziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Wirkung von 300 mg Dupilumab Q2W auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FEV<sub>1</sub> vor der Bronchodilatation im Verlauf von 12 Wochen im Vergleich zu Placebo</li> <li>○ Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Veränderung zu Woche 52 gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert des SGRQ</li> <li>○ FEV<sub>1</sub> vor der Bronchodilatation im Verlauf von 52 Wochen im Vergleich zu Placebo</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Weitere sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Wirkung von 300 mg Dupilumab Q2W auf die Lungenfunktion</li> <li>• Beurteilung der Wirkung von Dupilumab auf mittelschwere und schwere COPD-Exazerbationen</li> </ul> <p><u>Sicherheit und Immunogenität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit</li> <li>• Beurteilung der systemischen Exposition von Dupilumab und Inzidenz von ADA</li> </ul> <p><u>Explorative Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Serumkonzentration von Dupilumab im Zeitverlauf</li> <li>• Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Biomarkern und Ansprechen auf die Behandlung</li> <li>• Beurteilung der Wirkung von Dupilumab auf FEV<sub>1</sub> und FVC im Vergleich zu Placebo</li> <li>• Beurteilung der Wirkung von Dupilumab auf die annualisierte Rate mittelschwerer und schwerer COPD-Exazerbationen anhand des EXACT im Vergleich zu Placebo</li> <li>• Beurteilung der Wirkung von Dupilumab bei Behandlungsversagen mit der Notwendigkeit, die Hintergrundmeditation zu ändern, im Vergleich zu Placebo.</li> </ul> <p><u>Hypothese:</u> Null-Hypothese (H0): Es gibt keinen Behandlungsunterschied zwischen dem Dupilumab-Dosisregime und Placebo hinsichtlich der annualisierten Rate der COPD-Exazerbationen. Alternativ-Hypothese (H1): Es gibt einen Behandlungsunterschied zwischen dem Dupilumab-Dosisregime und Placebo hinsichtlich der annualisierten Rate der COPD-Exazerbationen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 52-wöchige pivotale Phase-III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen Zuteilungsverhältnis 1:1 (Dupilumab:Placebo)
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt wurden 3 Amendments zum Original-Studienprotokoll vom 06. Dezember 2019 erstellt. Nachfolgenden werden die wichtigsten Änderungen zusammengefasst:</p> <p><u>Amendment 01 (29.09.2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Änderung 01 vom 29. September 2020 wurde umgesetzt, um einige Studienvisiten und -beurteilungen vor Ort durch telefonische Besuche zu ersetzen, um die Belastung für die Patienten zu verringern und die mit der COVID-19-Pandemie verbundenen Risiken in dieser anfälligen und älteren Patientenpopulation mit COPD zu minimieren.</li> <li>Die Liste der UESI wurde mit den aktualisierten Sicherheitsinformationen des Sponsors in Bezug auf Augenerkrankungen aktualisiert, d. h. jede schwere Art von Konjunktivitis oder Blepharitis und Keratitis wurde hinzugefügt.</li> </ul> <p><u>Amendment 02 (16.12.2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Kriterien für die Teilnahme an der Studie wurden flexibler gestaltet (d. h. Patienten mit COPD im Alter von bis zu 85 Jahren und Patienten mit COPD, die eine Langzeit-Sauerstofftherapie erhalten, konnten an der Studie teilnehmen), wobei das günstige Nutzen-Risiko-Profil und die wissenschaftlichen Ziele der Studie beibehalten wurden.</li> </ul> <p><u>Amendment 03 (28.10.2023):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Eine Interimsanalyse wurde hinzugefügt, um festzustellen, ob der primäre Wirksamkeitsendpunkt (d. h. die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren Exazerbationen) zum Zeitpunkt der Interimsanalyse erfüllt ist. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse einer ähnlichen zulassungsrelevanten Studie, EFC15804 (BOREAS), die bei allen multikontrollierten Endpunkten hochgradig statistisch signifikant waren, wurde der Studie EFC15805 (NOTUS) eine Interimsanalyse hinzugefügt. In Anbetracht der Tatsache, dass COPD eine Krankheit mit einem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf ist, erörterte der Sponsor mit einer Behörde die Möglichkeit, die Ergebnisse der Studie NOTUS zu beschleunigen, und die Behörde bestätigte, dass eine ordnungsgemäß durchgeführte Interimsanalyse der Studie NOTUS mit Kontrolle der Multiplizität akzeptabel wäre. Wenn der primäre Endpunkt bei der Interimsanalyse auf der Grundlage des zugewiesenen Alphas positiv ausfiel, würden die übrigen Endpunkte unter Kontrolle der Multiplizität mit <math>\alpha=0,05</math> getestet werden.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 40</math> bis <math>\leq 85</math> Jahre zum Zeitpunkt der schriftlichen Einwilligungserklärung</li> <li>• Ärztliche Diagnose einer COPD mit den folgenden Kriterien zum Zeitpunkt des <i>Screenings</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aktiver oder ehemaliger Raucher mit <math>\geq 10</math> Packungsjahren in der Anamnese <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktive Raucher sind definiert als Patienten, die aktive Raucher mit <math>\geq 10</math> Packungsjahre sind (aktives Rauchen umfasst Zigaretten, E-Zigaretten, Zigarren, Pfeifen usw.)</li> <li>▪ Ehemalige Raucher sind definiert als Patienten, die aktive Raucher waren und <math>\geq 10</math> Packungsjahre geraucht haben (aktives Rauchen umfasst Zigaretten, E-Zigaretten, Zigarren, Pfeifen usw.) und die mindestens 6 Monate vor der ersten Visite mit dem Rauchen aufgehört haben</li> </ul> </li> <li>○ Mittelschwere bis schwere COPD (FEV<sub>1</sub>/FVC-Verhältnis nach Bronchodilatation <math>&lt; 0,70</math> und prognostizierte prozentuale FEV<sub>1</sub> nach Bronchodilatation <math>&gt; 30\%</math> und <math>\leq 70\%</math>)</li> <li>○ MRC <i>Dyspnea Scale</i> Grad <math>\geq 2</math></li> <li>○ Patientenberichtete Vorgeschichte von Zeichen und Symptomen einer chronischen Bronchitis (chronischer produktiver Husten) während 3 Monaten im Jahr vor <i>Screening</i> ohne andere bekannte Gründe für den chronischen Husten</li> <li>○ Dokumentierte Vorgeschichte eines hohen Exazerbationsrisikos, definiert als <math>\geq 2</math> mittelschwere* oder <math>\geq 1</math> schwere** Exazerbationen innerhalb des Jahres vor Studieneinschluss Mindestens eine Exazerbation sollte während Behandlung mit einem ICS, sofern angebracht, LAMA und LABA aufgetreten sein. * Mittelschwere Exazerbationen werden vom Prüfarzt erfasst und als AECOPD definiert, die entweder systemische Corticosteroide (intramuskulär, intravenös oder oral) und/oder Antibiotika erfordern. Eine der beiden erforderlichen mittelschweren Exazerbationen muss den Einsatz von systemischen Corticosteroiden erfordern. ** Schwere Exazerbationen werden vom Prüfarzt erfasst und als AECOPD definiert, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Beobachtung von mehr als 24 Stunden in der Notaufnahme/ambulanten Einrichtung erfordert.</li> </ul> </li> <li>• Dreifach-Therapie (ICS + LABA + LAMA) in den letzten 3 Monaten vor der Randomisierung mit einer stabilen Medikamentendosis seit <math>\geq 1</math> Monat vor Visite 1: (Zweifach-Therapie: LABA + LAMA erlaubt, wenn ICS nicht angebracht ist)</li> <li>• Evidenz einer Typ-2-Inflammation: Zellzahl der Eosinophilen im Blut <math>\geq 300/\mu\text{l}</math> zu Visite 1 (<i>Screening</i>)</li> <li>• <i>Body Mass Index</i> (BMI) <math>\geq 16\text{ kg/m}^2</math></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männer und Frauen Die Verwendung von Kontrazeptiva durch Frauen sollte im Einklang mit den örtlichen Vorschriften über die Methoden der Empfängnisverhütung für Teilnehmer klinischer Studien stehen. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Frauen waren für die Studienteilnahme geeignet, sofern sie nicht schwanger und nicht stillend und entweder nicht mehr gebärfähig oder, sofern sie gebärfähig waren, durch eine hochwirksame Kontrazeptionsmethode während der Behandlungsphase und über mindestens 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation geschützt waren (Ein negativer Schwangerschaftstest im Serum (humanes Choriongonadotropin) zu Visite 1 oder Urin zu Visite 2 musste verfügbar sein.)</li> </ul> </li> <li>• Fähigkeit, schriftlich in die Studienteilnahme einzuwilligen, und die in der Einwilligungserklärung und dem Studienprotokoll enthaltenen Anforderungen und Einschränkungen einzuhalten</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• COPD-Diagnose weniger als 12 Monate vor der Randomisierung</li> <li>• Aktuelle Asthma-Diagnose oder Asthma in der Vorgeschichte entsprechend den Leitlinien der GINA oder anderen akzeptierten Leitlinien</li> <li>• Signifikante Lungenerkrankung außer COPD (z. B., Lungenfibrose, Sarkoidose, interstitielle Lungenerkrankung, pulmonale Hypertonie, Bronchiektase, Churg-Strauss-Syndrom usw.) oder andere diagnostizierte Lungen- oder systemische Erkrankung, assoziiert mit erhöhter Eosinophilenzahl im peripheren Blut</li> <li>• Cor pulmonale, Evidenz eines Rechtsherzversagens</li> <li>• Langzeitbehandlung mit Sauerstoff &gt; 4,0 l/min oder wenn ein Patient mehr als 2,0 l/min benötigt, um eine Sauerstoffsättigung von &gt; 88 % zu erhalten</li> <li>• Hyperkapnie mit Bedarf einer druckkontrollierten Beatmung (BiPAP)</li> <li>• AECOPD innerhalb von 4 Wochen vor oder während der <i>Screening</i>-Periode</li> <li>• Atemwegsinfekt innerhalb von 4 Wochen vor <i>Screening</i> oder während der <i>Screening</i>-Periode</li> <li>• Vorgeschichte einer oder geplante Pneumektomie oder chirurgische Lungenvolumenreduktion. Teilnahme an der akuten Phase eines pulmonalen Rehabilitationsprogramms mit Beginn &lt; 4 Wochen vor <i>Screening</i> (Hinweis: Patienten in der Erhaltungsphase eines Rehabilitationsprogramms können eingeschlossen werden)</li> <li>• Diagnose eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels</li> <li>• Unfähigkeit, die Studienprozeduren zu befolgen (z. B. aufgrund von Sprachproblemen oder psychischen Störungen) oder unfähig, einen Fragebogen zu lesen, zu verstehen und auszufüllen oder ein elektronisches Tagebuch ohne Hilfe zu benutzen</li> <li>• Anti-Immunglobulin (Ig) E-Behandlung (Omalizumab) innerhalb von 130 Tagen vor Visite 1 oder jede andere biologische Therapie (einschließlich Anti-Interleukin 5 monoklonalen Antikörpern) oder Immunsuppressiva zur Behandlung entzündlicher oder</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Autoimmunerkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankung, primäre biliäre Zirrhose, systemischer Lupus Erythematodes, multiple Sklerose usw.) sowie andere Erkrankungen innerhalb von 2 Monaten oder 5 Halbwertszeiten vor Visite 1, je nachdem, welcher Zeitraum länger war</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gebrauch einer anderen Prüfmedikation (kleine Moleküle sowie monoklonale Antikörper) innerhalb von weniger als 6 Monaten vor Visite 1. Für andere Prüfmedikation (kein Antikörper) weniger als 30 Tage vor Visite 1</li> <li>• Vorgeschichte einer systemischen Hypersensitivität oder Anaphylaxie gegenüber jeglicher biologischen Therapie, einschließlich aller Hilfsstoffe</li> <li>• Erhalt von als Begleitmedikation verbotener Medikation oder Therapie</li> <li>• Patient war Prüfarzt, Co-Prüfarzt, Forschungsassistent, Pharmazeut, Studienkoordinator, anderes Mitglied des Studienteams oder dessen Angehöriger, unmittelbar involviert in die Studiendurchführung</li> <li>• Klinisch signifikant abnormes Elektrokardiogramm bei Randomisierung, dass nach Einschätzung des Prüfarztes die Studiendurchführung beeinflussen könnte, z. B. verlängertes QTc-Intervall (&gt; 450 msec für Männer, &gt; 470 msec für Frauen, Korrektur nach Fridericia)</li> <li>• Vorgeschichte einer klinisch signifikanten renalen, hepatischen, kardiovaskulären, metabolischen, neurologischen, hämatologischen, ophthalmologischen, respiratorischen (andere als COPD), gastrointestinalen, zerebrovaskulären Erkrankung/Situation, Störung aufgrund von Substanz- und/oder Alkoholmissbrauch oder aktive oder Vorgeschichte einer anderen signifikanten Erkrankung oder Störung, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Studie beeinträchtigen könnte oder eine Behandlung erfordert, die die Studie beeinträchtigen könnte. Spezifische Beispiele sind unter anderem schlecht eingestellter insulinabhängiger Diabetes, unkontrollierter Bluthochdruck</li> <li>• Maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte oder aktive maligne Erkrankungen, einschließlich lymphoproliferativer Erkrankungen (ausgenommen erfolgreich behandeltes Zervix-Karzinom in situ, nicht metastasiertes Plattenepithel- oder Basalzellkarzinom der Haut) innerhalb von 5 Jahren vor <i>Baseline</i></li> <li>• Aktive Tuberkulose, nicht-tuberkulöse mykobakterielle Infektion, latente unbehandelte Tuberkulose oder Vorgeschichte einer unvollständig behandelten Tuberkulose, es sei denn, der Patient wurde gemäß detaillierter Dokumentation eines Spezialisten adäquat behandelt und kann nach dem medizinischen Urteil des Prüfarztes und/oder des Spezialisten für Infektionskrankheiten die Behandlung mit einem biologischen Wirkstoff beginnen</li> <li>• Akuter Myokardinfarkt innerhalb von weniger als 6 Monaten vor der <i>Screening</i>-Visite</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• TIA oder Schlaganfall innerhalb von weniger als 6 Monaten vor der <i>Screening</i>-Visite</li> <li>• Hospitalisation aufgrund eines kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignisses innerhalb von weniger als 6 Monaten vor der <i>Screening</i>-Visite</li> <li>• Herzinsuffizienz Stadium III oder IV der <i>New York Heart Association</i> (NYHA)</li> <li>• Herzmedikation in nicht stabiler Dosierung während der letzten 6 Monate, z. B., Antiarrhythmika, Antihypertensiva, Antidiuretika usw. Dosismodifikation von Cholesterinsenkern und Antikoagulanzen sind erlaubt</li> <li>• Herzrhythmusstörungen, einschließlich paroxysmalem (z. B. intermittierendem) Vorhofflimmern. Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, das durch kontinuierliches Vorhofflimmern über mindestens 6 Monate definiert ist und mit einer Strategie zur Frequenzkontrolle (d. h. selektive Betablocker, Kalziumantagonisten, Schrittmacher-Implantation, Digoxin oder Ablationstherapie) kontrolliert wird und stabiler angemessener Antikoagulation über mindestens 6 Monate können für den Einschluss in die Studie in Betracht gezogen werden</li> <li>• Instabile ischämische Herzkrankheit oder andere relevante Herzerkrankung, z. B., Lungenembolie, tiefe Venenthrombose innerhalb von maximal 6 Monaten nach Aufnahme in die Studie, die nach Ansicht des Prüfarztes ein Risiko für den Patienten darstellen oder das Studienergebnis negativ beeinflussen können</li> <li>• Weniger als 80 % <i>Compliance</i> der <i>Controller</i>-Behandlung während <i>Screening</i></li> <li>• Vorheriger Dupilumab-Gebrauch</li> <li>• Frauen, die lactieren, stillen oder schwanger sind.</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter (Frauen vor der Menopause, die biologisch in der Lage sind, schwanger zu werden), die: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ keinen bestätigten negativen Beta-hCG-Serumtest bei Visite 1 oder keinen negativen Urin-Schwangerschaftstest bei Visite 2 haben</li> <li>○ nicht bereit sind, während der gesamten Studiendauer eine der akzeptablen Formen der hochwirksamen Kontrazeption anzuwenden</li> <li>○ postmenopausale Frauen (definiert als mindestens 12 aufeinanderfolgende Monate ohne Menstruation) müssen keine zusätzliche Verhütungsmethode anwenden</li> </ul> </li> <li>• Diagnostizierte aktive Parasiteninfektion (Helminthen), vermutete oder hohes Risiko einer Parasiteninfektion, sofern klinische und (falls notwendig) Laboruntersuchungen eine aktive Infektion vor der Randomisierung nicht ausgeschlossen haben</li> <li>• Anamnese einer Infektion mit dem HIV oder positive HIV 1/2-Serologie bei der Visite 1</li> <li>• Bekannte oder vermutete Immunschwäche, einschließlich invasiver opportunistischer Infektionen in der Vorgeschichte (z. B. Histoplasmose, Listeriose, Kokzidioidomykose, Pneumozystose und Aspergillose) trotz Abklingen der Infektion; oder anderweitig</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wiederkehrende Infektionen von ungewöhnlicher Häufigkeit oder längerer Dauer, die nach dem Urteil des Prüfarztes auf einen immungeschwächten Status hindeuten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidenz einer akuten oder chronischen Infektion mit Behandlungsbedarf mit Antibiotika, Virostatika, Antimykotika, Antiparasitika oder Antiprotozoika innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1, signifikante Virusinfektionen ohne Behandlung mit Virostatika innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 (z. B. Influenza, die nur symptomatisch behandelt wird)</li> <li>• Abgeschwächte Lebendimpfstoffe innerhalb von 4 Wochen vor Visite 1 oder geplante abgeschwächte Lebendimpfstoffe während der Studie</li> <li>• Folgende Testergebnisse zu <i>Screening</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Positives (oder unbestimmtes) HBsAg oder</li> <li>○ Positiver IgM HBcAb oder</li> <li>○ Positiver Gesamt HBcAb, bestätigt durch positive HBV-DNS oder</li> <li>○ Positive HCVAb, bestätigt durch positive HCV-RNS</li> </ul> </li> <li>• Klinisch signifikante Labortests zu <i>Screening</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALT &gt; 3 x ULN</li> <li>○ Hämoglobin &lt; 10 g/100 ml (Männer) und &lt; 9 g/100 ml (Frauen)</li> <li>○ Thrombozyten &lt; 100.000/mm<sup>3</sup></li> <li>○ Kreatinin ≥ 150 µmol/l</li> </ul> </li> <li>• Makrolid-Behandlung (z. B. Azithromycin), sofern nicht stabil seit mehr als 12 Monaten</li> <li>• Rücknahme der Einwilligungserklärung vor Studienstart/Randomisierung</li> <li>• Trotz <i>Screening</i> eines Patienten, Beendigung von Rekrutierung/Randomisierung auf Studienebene</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie war Sanofi Recherche &amp; Développement, Frankreich.</p> <p>Die Studie wurde an 329 Zentren in 29 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Mexiko, Niederlande, Peru, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Slowakei, Spanien, Süd-Afrika, Tschechien, Ukraine, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika und Vereinigtes Königreich) durchgeführt. Von den 329 Zentren wurde bei 217 mindestens ein Patient randomisiert.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Dupilumab:</u> Die Patienten erhielten 300 mg Dupilumab subkutan (s. c.) Q2W (± 3 Tage) für 52 Wochen.</p> <p><u>Placebo:</u> Die Patienten erhielten Placebo zu Dupilumab s. c. Q2W (± 3 Tage) für 52 Wochen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Annualisierte Rate an mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbationen während der 52-wöchigen Behandlung im Vergleich zu Placebo.</li> </ul> <p><b>Mittelschwere Exazerbationen</b> wurden vom Prüfarzt dokumentiert und definiert als AECOPD, die eine Behandlung entweder mit systemischen Corticosteroiden (intramuskulär, intravenös oder oral) und/oder Antibiotika erforderte.</p> <p><b>Schwere Exazerbationen</b> wurden vom Prüfarzt dokumentiert und definiert als AECOPD, die eine Hospitalisierung oder Überwachung für &gt; 24 Stunden auf einer Intensivstation erforderte oder zum Tode führte.</p> <p>Zwei Ereignisse, sowohl mittelschwere als auch schwere Ereignisse, wurden als voneinander verschieden betrachtet, wenn sie mindestens 14 Tage auseinander lagen.</p> <p><u>Sekundäre Hauptzielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung des FEV<sub>1</sub> vor der Bronchodilatation von <i>Baseline</i> zu Woche 12 im Vergleich zu Placebo</li> <li>Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores von <i>Baseline</i> zu Woche 52 im Vergleich zu Placebo</li> <li>Anteil der Patienten mit SGRQ-Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte zu Woche 52</li> <li>Veränderung des FEV<sub>1</sub> vor der Bronchodilatation von <i>Baseline</i> zu Woche 52 im Vergleich zu Placebo</li> </ul> <p><u>Weitere sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung des FEV<sub>1</sub> vor der Bronchodilatation von <i>Baseline</i> zu den Wochen 2, 4, 8, 24, 36 und 44 im Vergleich zu Placebo</li> <li>Veränderung des FEV<sub>1</sub> nach der Bronchodilatation von <i>Baseline</i> zu den Wochen 2, 4, 8, 12, 24, 36 und 52 im Vergleich zu Placebo</li> <li>Veränderung des FEF um 25-75 % von <i>Baseline</i> zu den Wochen 2, 4, 8, 12, 24, 36, 44 und 52</li> <li>Annualisierte Rate an schweren COPD-Exazerbationen während der 52 Behandlungswochen im Vergleich zu Placebo</li> <li>Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbation während der 52 Behandlungswochen im Vergleich zu Placebo</li> </ul> <p><u>Sicherheit und Immunogenität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UE während Behandlung</li> <li>Potenziell klinisch signifikante Laborabweichungen in Hämatologie, Biochemie und Urinanalyse</li> <li>ADA gegen Dupilumab</li> </ul> <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Funktionelle Dupilumab-Serumkonzentration und Pharmakokinetik-Profil <ul style="list-style-type: none"> <li>Pharmakodynamisches Ansprechen ausgewählter Biomarker</li> <li>PARC</li> <li>Eotaxin-3</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ FeNO (Postbronchodilatator)</li> <li>○ Total IgE</li> <li>○ Fibrinogen</li> <li>● Prädiktive Wirkung ausgewählter Biomarker auf das Ansprechen der Behandlung <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Annualisierter Lungenfunktionsverlust anhand einer FEV<sub>1</sub>-Neigungsanalyse</li> <li>○ Veränderung der FVC von <i>Baseline</i> zu den Wochen 12, 24 und 52</li> <li>○ Bewertung der klinischen Atembeschwerden der COPD anhand der E-RS: COPD des EXACT</li> <li>○ Annualisierte Rate an COPD-Exazerbationen anhand des EXACT während 52 Wochen</li> <li>○ Anstieg der Anzahl an <i>Controllern</i> nach Exazerbation</li> <li>○ Anstieg der täglichen Gesamtdosis der <i>Controller</i> nach Exazerbation</li> </ul> </li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der Zielkriterien.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde auf 924 randomisierte Patienten festgelegt. Unter der Voraussetzung einer negativen binomialen Verteilung der Anzahl an Exazerbationen mit einem Dispersionsparameter von 1, einer annualisierten Rate an Exazerbationen im Placebo-Arm von 1,5, einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 0,95 Jahren und einem Randomisierungsverhältnis von 1:1, liegt die <i>Power</i> bei einer Fallzahl von 924 randomisierten Patienten (462 pro Studienarm) bei 90 %, um eine Reduktion des relativen Risikos um 25 % (d. h., eine annualisierte Rate von 1,125 im Dupilumab-Arm) der annualisierten Rate an mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbationen auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ aufzuzeigen. Durch die Hinzufügung einer Zwischenanalyse kann das endgültige Alpha auf 0,049 gesenkt werden, wodurch eine Power von etwa 90 % erhalten bleibt.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse erfolgte, sobald der Informationsanteil den Wert von $\geq 0,92$ erreichte. Dies basierte auf der Nachbeobachtungszeit des primären Endpunkts, der annualisierten Rate an mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbationen während der 52-wöchigen Behandlungsperiode.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral mit Hilfe IVRS/IWRS.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 1:1 einer der beiden Behandlungsgruppen (Dupilumab bzw. Placebo) zugeteilt.  Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ländern, hoch dosiertem ICS (ja, nein) zu <i>Baseline</i> und Raucherstatus (aktive Raucher, nicht-Raucher) zum <i>Screening</i> . Die Aufnahme von aktiven Rauchern in die Studie wurde auf 30 % begrenzt.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Behandlungsfolge war weder für den Patienten noch für das Studienpersonal vorhersehbar, da die Nummer der Studienmedikations-Kits den Prüfarzten zu Randomisierung und den nachfolgenden Studienvisiten vom IVRS/IWRS übermittelt wurde.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung  Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste der Studienmedikationen wurde zentral vom Sponsor der Studie (Sanofi) erstellt.  Das IVRS/IWRS generierte die Randomisierungsliste der Patienten, anhand derer die Studienmedikation den Patienten zugeteilt wurde.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Sowohl Prüfarzte und weiteres Studienpersonal als auch Patienten waren bzgl. Verabreichung von Dupilumab oder Placebo verblindet. Die Prüfarzte hatten ausschließlich in medizinischen Notfallsituationen Zugriff auf die <i>Random-Codes</i> der Studienmedikation.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Dupilumab und das zugehörige Placebo waren nicht unterscheidbar. Die Kits wurden in gleich aussehenden vorgefüllten Glasspritzen zur Verfügung gestellt.
<b>12</b>	Statistische Methoden	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Interimsanalyse der Wirksamkeitsendpunkte zur Woche 52 basierte auf der ITT-Population aller randomisierten Patienten, die die Möglichkeit hatten, Woche 52 zu erreichen (d. h. den Studienzeitraum von 52 Wochen abgeschlossen haben oder abgeschlossen hätten, wenn sie die Studie nicht abgebrochen hätten). Zur Bewertung der Sicherheitsparameter wurde die Sicherheitspopulation berücksichtigt, die alle Patienten einschließt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.</p> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die annualisierte Rate der mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbationen während der 52-wöchigen Behandlung wurde anhand eines negativen binomialen Regressionsmodells analysiert. Das Modell umfasste die Gesamtzahl an Ereignissen als Hauptvariable mit Behandlungsgruppe, Region, ICS-Dosis zu <i>Baseline</i>, Raucherstatus beim <i>Screening</i>, Krankheitsschwere zu <i>Baseline</i> und Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor der Studie als Kovariaten. Als <i>Offset</i>-Variable wird die log-transformierte Beobachtungsdauer verwendet. Die geschätzte annualisierte Ereignisrate für jede Behandlungsgruppe mit zugehörigem zweiseitigen 95 %-KI wurde berechnet. Das Verhältnis der Ereignisrate im Dupilumab-Arm gegenüber Placebo wurde mit zugehörigem zweiseitigen 95 %-KI und p-Wert dargestellt.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Veränderung des FEV<sub>1</sub> vor Bronchodilatation zu den Wochen 12 und 52 sowie zu anderen Zeitpunkten im Studienverlauf wurde anhand eines MMRM analysiert. Es wurden der LS-MW sowie die LS MWD mit 95 %-KI und p-Werten bestimmt.</li> <li>Auch die Analyse der Veränderung des SGRQ-Gesamt-Scores von <i>Baseline</i> zu Woche 52 erfolgte anhand eines MMRM.</li> <li>Der Anteil der Patienten mit SGRQ-Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte zu Woche 52 wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells analysiert.</li> <li>Zur Analyse der Veränderung des FEV<sub>1</sub> nach der Bronchodilatation und des FEF wurde ebenfalls ein MMRM herangezogen.</li> <li>Die Zeit bis zur ersten mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbation während der 52-wöchigen Behandlung wurde durch eine Cox-Regression nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</li> <li>Die Analyse der annualisierten Rate der schweren COPD-Exazerbationen während der 52-wöchigen Behandlung folgte demselben statistischen Verfahren wie die Analyse des primären Endpunkts.</li> </ul> <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <p>Die Analyse der Sicherheitsendpunkte erfolgte in erster Linie deskriptiv.</p>

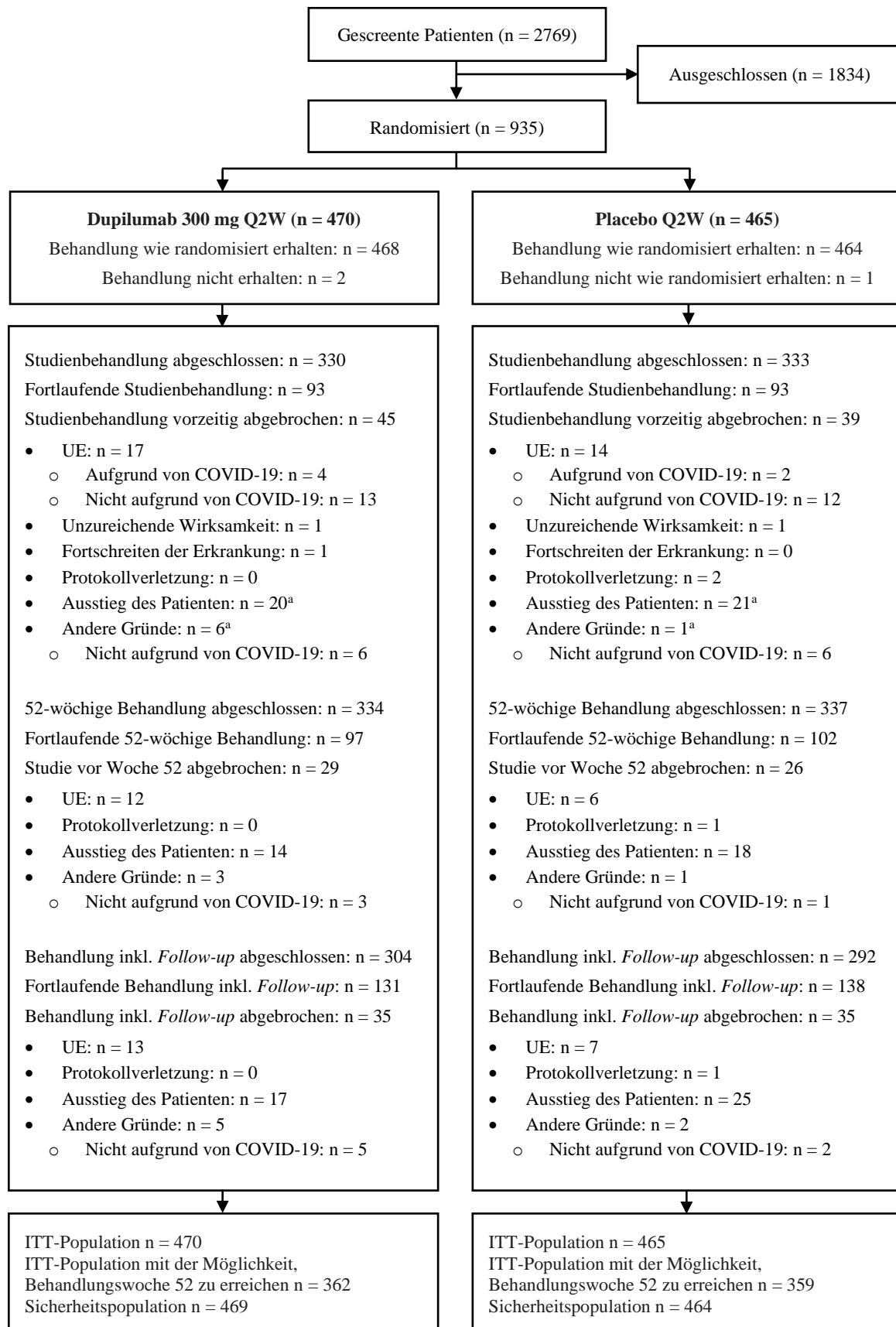
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p>Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts wurden für folgende vorab definierte Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altersgruppe (&lt; 65, ≥ 65 Jahre; 40–64, 65–74, 75–85)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Region (Lateinamerika, Osteuropa, westliche Länder)</li> <li>• Territorium (Nordamerika, EU, ROW)</li> <li>• Abstammung (weiß, nicht-weiß)</li> <li>• Ethnische Herkunft (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch)</li> <li>• Gewicht zu <i>Baseline</i> (&lt; 70, ≥ 70 und &lt; 90, ≥ 90 kg; &lt; 60, ≥ 60 kg)</li> <li>• BMI zu <i>Baseline</i> (&lt; 25, ≥ 25 und &lt; 30, ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Hohe ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> (Hochdosis-ICS, Nicht-Hochdosis-ICS, kein ICS)</li> <li>• ICS-Dosis zu <i>Baseline</i> (&lt; Median, ≥ Median)</li> <li>• Raucherstatus zu <i>Screening</i> (aktiver Raucher, ehemaliger Raucher)</li> <li>• Anzahl mittelschwerer oder schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (≤ 2, 3, ≥ 4)</li> <li>• Anzahl schwerer COPD-Exazerbationen innerhalb eines Jahres vor Visite 1 (0, 1, ≥ 2; 0, ≥ 1)</li> <li>• Prognostizierte prozentuale FEV<sub>1</sub> nach Bronchodilatation zu <i>Baseline</i> (&lt; 50 %, ≥ 50 %)</li> <li>• FEV<sub>1</sub> vor Bronchodilatation zu <i>Baseline</i> (&lt; Median, ≥ Median)</li> <li>• FEV<sub>1</sub>-Reversibilität zu <i>Baseline</i> (&lt; 12 %, ≥ 12 %; &lt; Median, ≥ Median)</li> <li>• Ausgangswert des FeNO (&lt; 20, ≥ 20 ppb)</li> <li>• Eotaxin-3 zu <i>Baseline</i> (&lt; Median, ≥ Median)</li> <li>• IgE zu <i>Baseline</i> (&lt; 100, ≥ 100 IU/ml)</li> <li>• PARC zu <i>Baseline</i> (&lt; Median, ≥ Median)</li> <li>• Fibrinogen zu <i>Baseline</i> (&lt; 350, ≥ 350 mg/dl)</li> <li>• Maximale Eosinophilenzahl beim <i>Screening</i> (&lt; 0,5, ≥ 0,5 Giga/l)</li> <li>• Bestehendes Emphysem zu <i>Baseline</i> (ja, nein)</li> <li>• BODE zu <i>Baseline</i> (≤ 4, &gt; 4)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-175 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p>Dupilumab</p> <p>a) n = 470</p> <p>b) n = 468</p> <p>c) n = 359*</p> <p>Placebo</p> <p>a) n = 465</p> <p>b) n = 465</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) n = 362*  * Patienten, die zum Interim-Datenschnitt die Möglichkeit hatten, eine 52-wöchige Behandlung zu erreichen
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Dupilumab Behandlung abgebrochen (n = 45) <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE n = 17</li> <li>• Fehlende Wirksamkeit n = 1</li> <li>• Krankheitsprogression n = 1</li> <li>• Mangelnde <i>Compliance</i> n = 0</li> <li>• Patientenentscheidung n = 20</li> <li>• Anderer Grund n = 6</li> </ul> Placebo Behandlung abgebrochen (n = 39) <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE n = 14</li> <li>• Fehlende Wirksamkeit n = 1</li> <li>• Krankheitsprogression n = 0</li> <li>• Mangelnde <i>Compliance</i> n = 2</li> <li>• Patientenentscheidung n = 21</li> <li>• Anderer Grund n = 1</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 06.07.2020 Datenschnitt (Interimsanalyse): 29.09.2023 Datum des Studienberichts: 14.12.2023 Die gesamte Studiendauer beträgt für die einzelnen Patienten etwa 68 Wochen. Dazu zählen eine vierwöchige ( $\pm 1$ Woche) <i>Screening</i> -Phase, eine 52-wöchige ( $\pm 3$ Tage) doppelblinde Behandlungsphase und eine 12-wöchige ( $\pm 5$ Tage) Nachbeobachtungsphase.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant im Mai 2024 beendet.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ADA: <i>Anti-Drug-Antibody</i>; AECOPD: Akut exazerbierte COPD; ALT: Alanin-Aminotransferase; BiPAP: <i>Bi-level Positive Airway Pressure</i>; BMI: <i>Body Mass Index</i>; BODE: <i>Body Mass Index, Airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity</i>; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; DNS: Desoxyribonukleinsäure; E-RS: <i>Evaluating Respiratory Symptoms in COPD</i>; EXACT: <i>Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool</i>; FEF: Forcierter expiratorischer Fluss; FeNO: Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid; FEV1: Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FVC: Forcierte Vitalkapazität; GINA: <i>Global Initiative for Asthma</i>; HBcAb: Hepatitis-B-Core-Antikörper; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCVAb: Hepatitis-C-Virus-Antikörper; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ICS: Inhalatives Corticosteroid; Ig: Immunglobulin; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; IVRS/TWRS: <i>Interactive Voice Response System/ Interactive Web Response System</i>; KI: Konfidenzintervall; LABA: Langwirksamer Beta-2-Agonist; LAMA: Langwirksamer Muskarinantagonist; LS MW: <i>Least Square Mittelwert</i>; LS MWD: <i>Least Square Mittelwertdifferenz</i>; mMRC: <i>Modified Medical Research Council</i>; MMRM: <i>Mixed Model for Repeated Measures</i>; NYHA: <i>New York Heart Association</i>; PARC: <i>Pulmonary and Activation-regulated Chemokine</i>; Q2W: Zweiwöchentliche Gabe; RNS: Ribonukleinsäure; ROW: Rest der Welt; s. c.: Subkutan; SGRQ: <i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>; TIA: Transitorische ischämische Attacke; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; UESI: Unerwünschte/s Ereignis/se von speziellem Interesse; ULN: <i>Upper Limit of Normal</i></p>		

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





a: Keiner der anderen Gründe für den dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung hatte die Sicherheit als Ursache.

Abbildung 4-175: CONSORT *Flow Chart* für die Studie NOTUS

**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 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BOREAS

**Studie: BOREAS****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<i>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 (BOREAS)</i>	CSR

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Bei der Studie BOREAS handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---

Die Randomisierung erfolgte über ein webbasiertes System (IVRS oder IWRS).

---

**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:

---

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentral mittels IVRS/TWRS.

---

**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:

---

Die Patienten waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation (Dupilumab oder Placebo) im gesamten Studienverlauf verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation (Dupilumab oder Placebo) im gesamten Studienverlauf verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

---

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

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

---

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

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Morbidität: E-RS: COPD****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Morbidität: Prä-/Post-BD-FEV<sub>1</sub>****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

---

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

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

---

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

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

---

## Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NOTUS

## Studie: NOTUS

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<i>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 (NOTUS)</i>	CSR

## A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

## Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie NOTUS handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte über ein webbasiertes System (IVRS oder IWRS).

**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:

---

Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und zentral mittels IVRS/TWRS.

---

**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:

---

Die Patienten waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation (Dupilumab oder Placebo) im gesamten Studienverlauf verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation (Dupilumab oder Placebo) im gesamten Studienverlauf verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

---

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

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

---

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

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Morbidität: E-RS: COPD****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Morbidität: Prä-/Post-BD-FEV<sub>1</sub>****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Morbidität: EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Morbidität: BODE Index Score****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

---

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

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

---

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

---

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

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da keine das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert werden können, wird das Verzerrungspotenzial des gesamten Endpunkts als niedrig eingestuft.

---



Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe *Baseline*-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

---

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

---

---

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien,

überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

---

---

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---